Die Veränderung der Alaninaminopeptidase-Ausscheidung im Harn unter Einwirkung der pseudomonas-spezifischen Antibiotika Cefoperazon, Cefsoludin sowie der Kombination Cefoperazon mit Tobramycin

Uwe Taufertshöfer

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538112_0007

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Abteilung für Nephrologie
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schoeppe)

Die Veränderung der Alaninaminopeptidase-Ausscheidung im Harn unter Einwirkung der pseudomonas-spezifischen Antibiotika Cefoperazon, Cefsoludin sowie der Kombination Cefoperazon mit Tobramycin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Vorgelegt von Uwe Taufertshöfer
aus Mainz

Frankfurt am Main 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. J. Müller

Referent: Prof. Dr. med. A. W. Mondorf

Korreferent: Prof. Dr. med. H.-G. Siedentopf

Tag der mündlichen Prüfung: 27. April 1983

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. A. W. Mondorf, Leiter der Medizinischen Poliklinik und des Immunologischen Labors der Abteilung Nephrologie der Universitätskliniken Frankfurt am Main, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche und großzügige Unterstützung.

Frau H. Müller möchte ich herzlich danken für die Einarbeitung in enzymatische und immunologische Untersuchungsmethoden und ihre unermüdliche Hilfe bei allen technischen Problemen.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. EINLEITUNG

2. UNTERSUCHTE MEDIKAMENTE
   2.1. Cephalosporine
      2.1.1. C e f o p e r a z o n
      2.1.2. C e f s o l u d i n
   2.2. Aminoglycosid: T o b r a m y c i n
   2.3. Diuretikum: F u r o s e m i d

3. MATERIAL UND METHODE
   3.1. Versuchsplanung und Durchführung
   3.2. Sammeln und Verarbeitung der Urine
      3.2.1. Zentrifugationen: 1. Vorzentrifugation
                               2. Ultrazentrifugation
   3.3. Enzymatische Bestimmung der Alaninaminopeptidase
   3.4. Kreatinin
   3.5. Immunologischer Test
   3.6. Spezifische AAP-Färbung
   3.7. Statistische Methoden

4. ERGEBNISSE
   4.1. Normalausscheidung der AAP im 24-h-Urin
   4.2. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von
      C e f o p e r a z o n
      4.2.1. Tagesprofil
   4.3. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von
      C e f o p e r a z o n + F u r o s e m i d
      4.3.1. Tagesprofil
   4.4. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von
      C e f o p e r a z o n + T o b r a m y c i n
      4.4.1. Tagesprofil

4.5. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefsoludin
4.6. Vergleich der einzelnen Testgruppen
4.6.1. Vergleich der Tagesprofile
4.7. Immunologische Ergebnisse
4.8. Ergebnisse der Ultrazentrifugation
4.8.1. Unter Gabe von Cefoperazon allein und in Kombination mit Tobramycin
4.8.2. Ergebnisse der Ultrazentrifugation unter Gabe von Cefsoludin

5. DISKUSSION

6. ZUSAMMENFASSUNG

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. E I N L E I T U N G

Cephalosporine und Aminoglycoside sowie ihre Kombinationen werden heute an Kliniken und Intensivstationen als adäquate Behandlungsweise bei Infektionen durch Problemkeime in den verschiedensten medizinischen Gebieten eingesetzt. Dabei interessiert auch die Frage, inwieweit diese Breitspektrum-Antibiotika eine nephrotoxische Potenz besitzen. Dies ist besonders wichtig, wenn man eine Soforttherapie ohne Antibiogramm bei schwerst kranken Patienten anordnen muß, ohne dabei ein akutes Nierenversagen befürchten zu müssen (7/15/25/50). Besonders die Aminoglycoside schädigen durch spezielle chemische Wirkungsweise und Kumulation die Zellen des proximalen tubulären Apparates der Niere (60/61/83/86). Bei Cephalosporinen wurden unter toxikologischen Prüfungen vor allem in tierexperimentellen Studien eine Nephrotoxizität nachgewiesen (3/62/74).

Tierversuche lieferten bisher nur Aussagen zur Nephrotoxizität bei extrem hoher Dosierung. Auch an Patienten liegen viele Erfahrungen mit diesen Pharmaka vor. In der Beurteilung der Toxizitätsrisiken spielen bei klinischen Fällen aber meistens so viele Faktoren eine Rolle, daß es schwierig ist, negative Auswirkungen des Antibiotikums eindeutig zu sichern (11/30/77). Inwiefern diese Erkenntnisse eine klinische Relevanz bei therapeutischer Dosierung beim Menschen haben, gilt es bei jedem einzelnen Medikament nachzuweisen bzw. zu widerlegen. Funktionelle Parameter wie die Kreatinin-Clearance oder der Anstieg des Serum-Kreatinins, die bisher zu toxikologischer Beurteilung verwendet wurden, reagieren erst, wenn die kompensatorische Kapazität der Nieren erschöpft ist, d. h. wenn 2/3 der Nieren toxisch geschädigt ist. Die Reversibilität solcher ausgedehnter Schäden ist fraglich.

Der proximale Tubulus der Niere - der anatomische Name bezeichnet ihn treffend als "Hauptstück" - besitzt den sehr

stoffwechselaktiven Bürstensaum. Dieser wird bei Pharmakaelimination in unterschiedlichem Ausmaß belastet und ist somit einer Schädigung ausgesetzt. Die toxikologischen Alterationen können unter Umständen in eine tubuläre Nekrose einmünden (84/85). Die Bürstensaummembran wurde deshalb mit besonderem Interesse von der Arbeitsgruppe Mondorf in den siebziger Jahren durch umfangreiche histochemische, immunologische und elektronenoptische Untersuchungen erforscht (35 - 40/64/66).
Es konnten dabei mehrere Enzyme diesem Ort als Leitenzyme zugeordnet werden, die zudem eng miteinander korreliert sind (64).
An Normalkollektiven zeigte die enzymatische Aktivität der Alaninaminopeptidase (AAP) im 24-h-Urin - im Vergleich mit der Bürstensaum AP (Alkalische Phosphatase) und der gamma-glutamyltranspeptidase (g-GTP) - die höchste Konstanz und die niedrigste Streuung. Diese Enzyme werden von jeder Person in individuell unterschiedlichem Maße durch die physiologische Zellmauserung sowie durch metabolische und katabolische Prozesse mit dem Harn ausgeschwemmt.

In fortlaufenden Untersuchungen mit potentiell tubulotoxischen Pharmaka kristallisierte sich die AAP als empfindlichster Gewebsparameter heraus. Die Gründe dafür liegen in dem morphologischen Aufbau der Membranstruktur, wonach die AAP in den oberflächlichen Schichten der Zellmembran lokalisiert ist. Man erkannte, daß die AAP-Aktivität eine Alteration am proximalen Tubulus in der Frühphase toxikologisch verursachter Veränderungen anzeigt (65/67/68/69). Mit Hilfe eines spezifischen Anti-Bürstensaum-Antikörpers ist es zudem möglich, die kinetisch gemessene AAP-Aktivität quantitativ als solche auch immunologisch zu bestätigen (52/64/66/68).

Ein von Prof. A. W. Mondorf eingeführtes Probandenmodell zur Untersuchung von Pharmaka erlaubt es, zuverlässige Aussagen über Sofortwirkung, synergetische oder auch kumulative Wirkungen dieser Substanzen zu machen (46/47/70). Die AAP-Be-

stimmung im Harn ist somit eine enzymatische Methode zur Durchführung einer klinischen Pharmaka-Testung, die eine gezielte Beurteilung der Nierentoxizität bei denkbar geringer Gefährdung nierengesunder Probanden gestattet.

Unter diesen Voraussetzungen war es möglich, die AAP als sensiblen Parameter in getrennten Studien zur Untersuchung der Nierenverträglichkeit von Cefoperazon, in der Kombination Cefoperazon mit Tobramycin, in der Kombination Cefoperazon mit Furosemid sowie bei Cefsolodin zu verwenden.

2. UNTERSUCHTE MEDIKAMENTE

2.1. CEPHALOSPORINE

Im letzten Jahrzehnt gab es eine stürmische Entwicklung auf dem Markt der Cephalosporine, die das Arsenal dieser Pharmakagruppe für Nichtfachleute unübersichtlich machte (32). Mittlerweile einigte man sich weltweit auf eine Einteilung der Cephalosporine in drei Gruppen oder auch Generationen. Es werden dazu chemische, pharmakokinetische, mikrobielle und klinische Paramter zur Einordnung herangezogen.

Hinsichtlich ihres Wirkungsspektrums nehmen die Cephalosporine eine Stellung zwischen Penicillinen und Aminoglycosiden ein; dies bedeutet, daß Cephalosporine eine bakterizide Wirkung auf gram-negative wie gram-positive Keime ausüben (80).

Die Cephalosporine sind heute vornehmlich für die Anwendung in der Klinik konzipiert. Dort werden sie in wachsendem Maße erfolgreich in der Bekämpfung nosokomialer Infektionen eingesetzt. Der Grund dafür ist bei Fortschritten in der Entwicklung neuerer Präparate der 3. Generation zu suchen. Er beruht erstens auf der weitgehenden Stabilität gegen die beta-Laktamase Bildner unter den gram-negativen Bakterien. Zweitens bestehen schon bei sehr geringen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) voll wirksame therapeutische Serumspiegel zur Bekämpfung opportunistischer Hospitalkeime. Dieser Vorteil wird im Vergleich zu den Basis-Cephalosporinen der 1. und 2. Generation z. T. durch eine geringere Wirksamkeit im gram-positiven Bereich eingebüßt (27/31/73/87).

Der klinische Erfolg der Cephalosporine konnte aber nur zum Siegeszug im Therapieeinsatz werden, da sie

einen Leitsatz der Pharmakologie erfüllen, den Kuschinsky folgendermaßen formulierte: "Es interessiert für die Therapie nicht die absolute Wirksamkeit einer Substanz, sondern nur die therapeutische Breite " (29). Der klinische Vorteil besteht hier in der guten Verträglichkeit und den geringen Nebenwirkungen, ganz besonders im Vergleich mit den Aminoglycosiden, die die größte Konkurrenz darstellen.

Hypersensibilität, Granulocytopenie, hepatische oder renale Nebenwirkungen sind seltene Ereignisse (32/80).

2.1.1. Cefoperazon

Cefoperazon schließt mit seinen Eigenschaften eine Lücke in den Cephalosporin-Therapeutika der dritten Generation, weil es sowohl ein breites antimikrobielles Spektrum hat, als auch im Vergleich mit der Konkurrenz eine gesteigerte Wirksamkeit gegenüber Pseudomonas aeruginosa aufweist (23/48). Weiterhin werden besonders hohe Serumkonzentrationen nach intravenöser bzw. intramuskulärer Injektion erreicht (Plasmaeiweißbindung 90 %).

Entscheidend für die gute Wirksamkeit ist auch die mit zwei Stunden durchschnittlich relativ lange Serumhalbwertzeit, die im Vergleich zu anderen Cephalosporinen ursächlich dazu beiträgt, daß z. B. bei einer Dosierung von 2 x 3 g/d genügend lange therapeutische Serumspiegel vorhanden sind (ca. 2 mg/l nach 12 Stunden) (73). Obwohl die MHK's für Pseudomonas-Stämme relativ hoch liegen (um 32 mg/l), ist es gegenwärtig ein Cephalosporin, das erfolgreich

bei der blinden initialen Behandlung von Problemkeimen eingesetzt werden kann (1/23/56). In der Kombination mit Aminoglycosiden sind eine Addition der Spektren und eine synergetische Steigerung der Wirkung gegen Bakterienkeime beschrieben worden (56).

Einen zusätzlichen positiven, neuen Aspekt bietet Cefoperazon, indem es zu einem Viertel über die Nieren, zu dreiviertel aber über die Galle ausgeschieden wird (22/33). Beide Wege können stellvertretend füreinander eintreten. Klinische Studien zeigten, daß eine Dosisanpassung nur bei schwerer Niereninsuffizienz zu empfehlen ist. Bei allen anderen Cephalosporinen muß generell die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion angepaßt werden. Die variablen Eliminationswege des Cefoperazons erweitern somit die therapeutische Breite.

2.1.2. Cefsoludin

Mit Cefsoludin handelt es sich erstmals um ein Schmalspektrum-Cephalosporin mit hervorragender in vitro-Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa. Die therapeutische Omnipotenz gegen viele Bakterienspezies wie sie andere, neue Cephalosporine haben, verlor Cefsoludin dagegen durch erhebliche Wirkungslücken bei allen Enterobakterien (49). Wird dieses Antibiotikum aber spezifisch eingesetzt, kann es mit Tobramycin oder Sisomicin konkurrieren, die bislang die wirksamsten Bekämpfungsmittel gegen Pseudomonas darstellen (16/76).

Wie sich in der Klinik zeigte, konnte Cefsoludin bei vitaler Indikation auch dann mit Erfolg eingesetzt

werden, wenn andere pseudomonas-wirksame Substanzen versagt hatten (2/21). Bei der klinischen Prüfung erwies sich Cefsoludin als ausgesprochen gut verträglich. Die Nebenwirkungen glichen denen, die von anderen Cephalosporinen beschrieben worden sind. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß Cefsoludin fast ausschließlich unverändert zu 65 - 75 % über die Nieren innerhalb 8 Stunden ausgeschieden wird (Serumeiweißbindung 30 %) (18).

Die Nephrotoxizität von Cefsoludin wurde in einer tierexperimentellen Untersuchung an Ratten mit der von Cephaloridin verglichen (10). Von Cephaloridin ist bekannt, daß es die größte nephrotoxische Potenz unter den Cephalosporinen aufweist. Das Ergebnis: Cefsoludin hat in diesem Modellversuch eine größere Tubulotoxizität. Dieses Resultat kann kritisch betrachtet aber nur mit Vorbehalten auf den Menschen übertragen werden, da zwischen den Tierspezies schon erhebliche Unterschiede in der Nierenverträglichkeit von Cephalosporinen bekannt sind (79/81/82).

Zur Klärung war eine klinische Prüfung zur Nierenverträglichkeit an gesunden Probanden angezeigt.

2.2. Aminoglycosid: Tobramycin

Tobramycin-Sulfat ist ein Aminoglycosid-Antibiotikum, das man ursprünglich aus einem Aktinomycetenstamm, dem Streptomyces tenebrarius, isolierte. Es ist eine basische, wasserlösliche Verbindung, die sowohl intramuskulär als auch intravenös verabreicht werden kann. Es sollte nicht als Gemisch mit Cephalosporin-Antibiotika verabreicht werden, da der basische Anteil Wechselwirkung mit den Salzen der Cephalosporinen

zeigt. Das Wirkungsspektrum umfaßt viele gram-negative Erreger, die auch z. B. vom Spektrum des Gentamicins abgedeckt werden. Es unterscheidet sich aber von anderen Aminoglycosiden durch seine besondere, gesteigerte Wirksamkeit gegen die Spezies des Problemkeims Pseudomonas aeruginosa, dessen Stämme äußerst widerstandsfähig sind. Einige Keime sind z. B. in der Lage, sich sogar in destilliertem Wasser zu vermehren (26/71/72).

Die klinische Dosierung liegt zwischen 1 - 3 mg/kg/die, in schwierigen Fällen kann die Dosis auch bis 5 mg/kg/d erhöht werden. Außerdem ist es möglich die Tagesdosis auf 1 - 3 Portionen pro Tag zu applizieren (5/24).

Seit der Einführung von Tobramycin Anfang der siebziger Jahre ist dieses Antibiotikum weltweit hauptsächlich im Vergleich mit anderen Aminoglycosiden ausführlich sowohl in vitro als auch in vivo an Tieren und Menschen auf Wirkung und Nebenwirkung untersucht worden (14).

Wie man aus Erfahrung mit Aminoglycosiden weiß, stellt die Nephrotoxizität und die Ototoxizität die limitierenden Faktoren in der klinischen Behandlung dar (5/24).

Aminoglycoside werden vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert. Tobramycin kann so z. B. innerhalb von 8 Std. nach Applikation im Harn Nierengesunder zu 85 % wieder nachgewiesen werden (14/57).

Die Pathogenese einer Nierenschädigung basiert höchstwahrscheinlich auf der Reabsorbtion dieser Pharmaka

in den Zellen des proximalen Tubulus mit nachfolgender Kumulation und toxischer Schädigung (61/70). Im Falle des Antibiotikums Tobramycin liegen viele tierexperimentelle Studien (3/12/17/58) und klinische Prüfungen vor (5/24/78), die beweisen, daß zumindest im Vergleich mit Gentamicin eine Nierenschädigung zwar stattfindet, aber verhältnismäßig geringer ist. Als Maß dazu diente das Kreatinin im Serum und die Kreatinin-Clearance. Neuerdings wird auch das β_2-Mikroglobulin als Parameter verwendet.
Mondorf et al. konnte durch Vergleich vieler Aminoglycoside in ihren entsprechenden Dosierungen mit Hilfe der enzymatischen AAP-Bestimmung im Harn für Tobramycin die geringste Nephrotoxizität am proximalen Tubulus nachweisen (45). Da heute die Toxizität hinsichtlich der Kombination eines Aminoglycosides auch mit einem Cephalosporin der 3. Generation als erhöht eingeschätzt werden soll, besteht somit der Wunsch abzuklären, ob im Vergleich zur Monotherapie schon zusätzliche tubulotoxische Effekte an gesunden Probanden nachgewiesen werden können.

In diesem Falle wäre die klinische Behandlung kranker Menschen in Frage zu stellen.

2.3. Das Diuretikum Furosemid

Als Schleifen-Diuretikum hemmt Furosemid die Natrium- und Chlor-Rückresorption. Es greift in seiner Funktion sowohl am proximalen und distalen Tubulus sowie mit besonderem Effekt am aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife an. Dieses Medikament hat Nebenwirkungen in Form von Elektrolytstörungen, Dehydratation, allergischen Reaktionen, Erhöhung der Harnsäurekonzentrationen im Serum usw.. Bei hoher Dosie-

rung werden außerdem nephrotoxische Effekte von Cephalosporinen verstärkt. Z. B. hat Cephaloridin, wie eine Untersuchung zeigte, in Kombination mit Furosemid eine gesteigerte tubulotoxische Potenz (13). Ziel dieser Untersuchung ist es, in einem Modell zu klären, ob die Kombination Furosemid-Cefoperazon einen meßbaren nephrotoxischen Effekt bei gesunden Probanden zeigt. Davon abhängig, und von großer Bedeutung, ist wiederum, daß man eine prospektive Aussage über das Risiko eines akuten Nierenversagens bei schwerkranken Patienten machen kann.

3. MATERIAL und METHODE

3.1. Versuchsplanung

Die Untersuchungen wurden an zwanzig freiwilligen, gesunden, ausschließlich männlichen Probanden im Alter zwischen 20 - 43 Jahren vorgenommen. Als Kriterium zur Teilnahme galt, daß die Probanden in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Untersuchung keine Medikamente eingenommen oder an einer ähnlichen Studie teilgenommen hatten. Außerdem durfte keine bekannte Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie sowie kein beeinträchtigtes Hörvermögen vorliegen. Wegen des besonders unter Alkohol auftretenden „Antabus"-ähnlichen Effektes von Cephalosporinen wurde dieser verboten. Auch zusätzliche Einnahme von Medikamenten wurde untersagt. Als Kriterium für die normale Nierenfunktion sollte das Kreatinin im Serum 1,2 mg/dl nicht überschreiten und die endogene Kreatinin-Clearance über 80 ml/min liegen.

Versuchsdurchführung

1) Zehn Probanden durchliefen in einer 15-tägigen Studie die unter 1 b) und 1 c) beschriebenen Versuchsreihen. Vier aus dieser Gruppe bestritten noch den unter 1 a) aufgeführten Versuch.

1a) An drei Tagen vor den Hauptversuchsreihen (1 b) und 1 c) fand der Cefoperazon-Furosemid Versuch statt. Hierbei wurde, nach einem Leerwerttag ein Tagesprofil der AAP-Ausscheidung unter der Medikation von Furosemid 20 mg (1 Dosis, morgens) und am darauffolgenden Tag ein Tagesprofil unter der Medikation von Furosemid 20 mg (1 Dosis,

morgens) mit Cefoperazon (2 x 3 g, 8°° + 20°°) erstellt.

1b) In der zweiten Versuchsreihe wurden nach zwei 24-h-Urin-Sammelperioden, die als Leerwerte dienten, an drei aufeinanderfolgenden Tagen Cefoperazon in einer Dosierung von 2 x 3 g/d intravenös appliziert. Das Intervall zwischen den Applikationen betrug zwölf Stunden.
Am ersten Tag wurde ein Tagesprofil der AAP-Ausscheidung durchgeführt.
Nach Applikation sind über 24 h die Sammelperioden wie folgt verteilt worden.

1) 8°° - 10°° 2) 10°° - 12°° 3) 12°° - 16°°
4) 16°° - 20°° 5) 20°° - 8°°

1c) Die dritte Versuchsreihe startete mit dem 24-h-Sammelurin des 6. Tages der zweiten Versuchsreihe. Dieser zählte als erster Leerwerttag. Nach einem weiteren Leerwerttag wurde Cefoperazon 2 x 3 g/d i. v. in der Kombination mit Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d i. m. an drei aufeinanderfolgenden Tagen appliziert.

Am dritten Tage wurde ein Tagesprofil der AAP-Ausscheidung nach oben angeführtem Muster erstellt. Es schlossen sich drei 24-stündige Sammelperioden ohne Medikamentengabe an.

2) Innerhalb von sieben Tagen wurde mit zehn weiteren Probanden eine vierte, unabhängige Versuchsreihe durchgeführt.

Nach zwei Leerwerttagen wurde an drei darauf folgenden Tagen Cefsoludin 2 x 3 g/d (8°°/20°°)

intravenös verabreicht und die AAP-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn untersucht. Es schlossen sich zwei 24-stündige Harnsammelperioden ohne Medikamentengabe an.

3.2. Sammeln und Verarbeitung der Urine

Der 24-h-Urin wurde in zwei Literflaschen aus Polyaethylen gesammelt; Natriumacid (Fa. Merck, Art. 6688) wurde zur Verhinderung des Bakterienwachstums in die leeren Flaschen gegeben. Es sollte der Urin möglichst kühl aufbewahrt werden. Das Volumen des 24-h-Urins wurde nach der Sammelperiode gemessen, wobei Mengen über zwei Liter gemischt wurden. Anschließend wurde ein Screening-Test im Harn mit Multistix (Fa. Miles GmbH, Ffm., Best.Nr. 2829) durchgeführt. Nach Bedarf wurden Proben zur Kreatininbestimmung entnommen. Nach Filterung (Selecta Filterpapier 2942 1/2 150 mm) stand er als Nativharn der kinetischen AAP-Bestimmung zur Verfügung. 25 ml wurden noch zur weiteren Verarbeitung bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

3.2.1. Zentrifugation

Im Anschluß an die Cefoperazon- und Cefoperazon-Tobramycin Studien wurden von zehn Probanden zufällig sechs ausgewählt, und deren Urinproben ultrazentrifugiert. Die Wahl erfolgte somit unabhängig von der kinetisch bestimmten Höhe der AAP-Messungen im Nativharn. Um während des Versuchs Veränderungen der membrangebundenen AAP-Aktivitäten feststellen zu können wurden die Urinproben der Tage -1, 1, 2, 3 und 4 der Ultrazentrifugation zugeführt.

In der Cefsoludin-Testreihe wurde systematisch von allen Versuchstagen einschließlich beider Leerwerttage die Urinproben von 2 Probanden ultrazentrifugiert. Die Urinproben dieser Probanden stellen eine repräsentative Auswahl hinsichtlich der AAP-Aktivität der insgesamt zehn Teilnehmer dar.

1. Vorzentrifugation

Die Urinproben wurden zehn Minuten bei 10 000 RPM zur Entfernung von Festkörpern (z. B. Bakterien) zentrifugiert. Das Sediment wurde verworfen. Im Überstand wurde erneut die AAP-Aktivität bestimmt.

Es wurde eine Zentrifuge vom Typ Sorvall Superspeed RC 2 B und der Rotorkopf SS 34 verwendet.

2. Ultrazentrifugation

Der Überstand der Vorzentrifugation wurde bei 40 000 RPM (ca. 100 000 g) 60 Minuten bei einer Kühlung auf 4° C ungebremst zentrifugiert. Damit sollte eine Fraktion aus membranösen Anteilen, die dem proximalen Tubulus entstammen, aus dem Urin gewonnen werden. Auf den Oberflächenstrukturen dieser Membranen ist, wie nachgewiesen wurde, die Alaninaminopeptidase lokalisiert. Sie kann somit enzymatisch gut nachgewiesen werden.

Nach Beendigung der Zentrifugation wurde der Überstand sehr vorsichtig abgeschüttet. Das vermutete Sediment wurde mit 1,5 ml Phosphatpuffer (s. d.) - nach einem kurzen Lösungs- und Mischvorgang mit Hilfe eines Whirlimixers - aus den Röhrchen aufgenommen.

Bei sichtbarem Sediment wurde das Gemisch nochmals homogenisiert ("gepottert"). Sowohl im Überstand als auch im Sediment-Phosphat-Gemisch wurde, immer nach gründlicher Mischung, die AAP-Aktivität bestimmt.

Als Gerät stand die WKF-Hitache PK 65 Ultrazentrifuge mit dem Winkelbecherrotorkopf RP 65 T-219 zur Verfügung.

3.3. Enzymatische Bestimmung der Alaninaminopeptidase

Zur Bestimmung der AAP im Nativharn wurde als Substrat $1{,}66 \times 10^{2}$ mol/l L-Alanin-4-nitroanilid-hydrochlorid (Merck, Art. 1014) und 0,1 mol Phosphatpuffer (0,1 mol/l Na_2HPO_4 und 0,1 mol/l KH_2PO_4, eingestellt bei pH 7,6, verwendet. Der Testansatz enthielt 0,2 ml Substrat, 1,6 ml Phosphatpuffer und 0,2 ml Nativharn (Endvolumen 2 ml).

Nach gründlicher Durchmischung und fünfminütiger Inkubation wurde in einer Küvette bei 25° C die Extinktionszunahme des freiwerdenden p-Nitroanilins bei 405 nm gemessen.

R e a k t i o n

L-Alanin-4-Nitroanilid-Hydrochlorid + $H_2O \xrightarrow{AAP}$ p-Nitroanilin + L-Alanin.

Die kinetische Enzymaktivität errechnet sich nach folgender Formel:

$$mU/ml = \frac{\Delta E \times Vol \times 60}{t \times \varepsilon \times d \times v}$$

ΔE : Extinktionsänderung (0,1)
Vol : Ansatzvolumen (2 ml)
t : gemessene Zeit der Extinktionsänderung (sec)
ε : modularer Extinktionskoeffizient
d : Schichtdicke der Küvette (1 cm)
v : Probenvolumen

Regelmäßig wurde ein Kontrollsatz unter Standardbedingungen (Standard: NO_4) vor den Messungen durchgeführt. Die AAP-Aktivität ergab sich aus dem Mittelwert von Doppelbestimmungen der Nativharnproben.

Die Messungen erfolgten mit einem Eppendorf-Filterphotometer (Fa. Nethler u. Hinz, Hamburg).

3.4. Kreatinin

Die Bestimmung des Kreatinins beruht auf der Farbreaktion des Kreatinins mit alkalischer Pikratlösung, die auch als "Jaffe-Reaktion" bezeichnet wird. Spektrophotometrisch wird der Farbkomplex bei 520 nm gemessen (Normalwerte im Serum für Männer: 0,6 - 1,2 mg/dl).

Freundlicherweise übernahm das Nierenfunktionslabor die Bestimmung des Kreatinins im Harn. Das Zentrallabor der Universität Frankfurt ermittelte den Kreatininwert im Serum maschinell mit einem Beckmann Kreatinin-Analysator-2. Aus beiden Bestimmungen errechnet sich die Kreatinin-Clearance nach folgender Formel:

$$\text{Clearance} = \frac{U \times V}{P} \quad \text{(ml/min)}$$

U : Kreatinin im Urin
V : Harnvolumen in ml/min
P : Kreatinin im Serum mg/dl

Die ermittelten Kratinin-Clearance-Werte werden, da sie eng mit der Körperoberfläche korreliert sind, auf die standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m^2 umgerechnet. Die Körperoberfläche errechnet sich aus:

$$KO = 71{,}84 \times G^{0{,}425} \times L^{0{,}725}$$

G : Gewicht (kg)
L : Körperlänge (cm)

Faktor zur Bestimmung korrigierter Kreatinin-Clearance-Werte:

$$F = \frac{1{,}73}{KO}$$

Der korrigierte Kreatinin-Clearance-Wert ergab sich aus dem Produkt von gefundener Kreatinin-Clearance und dem Faktor des Probanden.

3.5. Immunologischer Test

Der Test sollte den Beweis führen, daß die enzymatisch bestimmten AAP-Aktivitäten im Harn tatsächlich dem Bürstensaum der menschlichen Niere entstammten und beide Werte in ihren Größenverhältnissen ungefähr übereinstimmen. Das spezifische Anti-Bürstensaum-Antiserum dient zum Nachweis des Enzymproteins Alanin-aminopeptidase. Es wurde vom nephrologischen Immunlabor der Universität Frankfurt zur Verfügung gestellt. Eine Arbeitsgruppe unter Prof. Mondorf gewann das Antiserum von sensibilisierten Ziegen.

Als Suchmethode wurde eine einfache Überwanderungselektrophorese gewählt mit folgendem methodischen Vorgang: Reservierte, kühlgelagerte Urinproben wurden

in fertigen Filtrationskammern auf das 25-fache einkonzentriert (Minicon TM/B, Fa. Amicon GmbH, Witten/Ruhr). Anschließend wurde 10 µl vom Harnkonzentrat und 1:10 (10 µl) verdünntes Antibürstensaum-Antiserum jeweils in gegenüberliegende Löcher der fertigen Elektrophoresekammer (Radiphor, ARP., Fa. Immuno-Diagnostika, Heidelberg) pipettiert. Als Kontrolle dienten zwei verschiedene Volumina des 1,5 %-igen Standards nach Pfleiderer. Die Einwirkungszeit des elektrischen Feldes auf die Kammer betrug ca. 40 Minuten. Die Präzipitationslinien wurden durch spezifische AAP-Färbung sichtbar gemacht.

3.6. Spezifische A A P - F ä r b u n g

Ansatz für eine Färbung einer Elektrophoresekammer:

1. 20 ml 0,1 mol Phosphatpuffer (pH 7,6, Mischung s. o.) wird mit 2 ml 0,02 mol KCN-Lösung 5 - 10 Minuten im 37° C warmen Wasserbad inkubiert.

2. 24 mg DL-α-Alanin-β- naphtylamid (Fa. Serva Feinbiochemica, Best.Nr. 27730) wurde in 2 ml Methanol sowie
   30 mg Fast-Blue (Fa. Serva, Heidelberg, Best. Nr. 21270) in destilliertem Wasser gelöst.

Beide Lösungen unter 2. werden gleichzeitig in die unter 1. hergestellte Lösung gegeben. Nach kurzer Mischung werden die Elektrophoresekammern übergossen und im Brutschrank bei 37° C für 30 min inkubiert. Anschließend erfolgt nach kurzem Waschvorgang mit Phosphatpufferlösung die Trocknung bei Raumtemperatur.

3.7. Statistische Methoden

Von den Meßwerten wurden als einfache Kenngrößen das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient ermittelt. Wegen der kleinen Stichprobenumfänge kamen für die statistische Auswertung nur verteilungsfreie Methoden zur Anwendung (59). Für die Testung zweier verbundener Stichproben auf signifikante Unterschiede wurde der Paardifferenzentest nach Wilcoxon herangezogen. Die Verbundenheit zweier Meßgrößen wurde nach der ebenfalls verteilungsfreien Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (R_s) untersucht. Bei allen Verfahren wurden die Signifikanzgrenzen bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit auf $2p = 0{,}05$ festgelegt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Normalausscheidung der AAP im 24-h-Urin

Aus dem männlichen Probandenkollektiv von 20 nierengesunden Probanden liegen 30 Bestimmungen von Normalausscheidungen der AAP an Leerwerttagen vor. Der höchste Wert wurde mit 6921 mU/24 h, der niedrigste mit 1021 mU/24 h gemessen. Die durchschnittliche AAP-Aktivität liegt bei 2693 mU/24 h, wobei die Variationskoeffizienten zwischen 31 und 54 % errechnet wurden. Das Harnvolumen für die Leerwerttage betrug durchschnittlich 1301 ml/24 h. Der dazugehörige mittlere Variationskoeffizient liegt bei 46 %. Die größte Urinmenge wurde mit 2880 ml/24 h, die niedrigste mit 450 ml/24 h gemessen.

4.2. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon

Die Enzymausscheidungen zeigten bei 10 Probanden an den beiden Leerwerttagen mit durchschnittlich 2550 mU/24 h (-2 Tag) und 2526 mU/24 h (-1 Tag) normale AAP-Aktivitäten. Unter Cefoperazon-Applikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich am 2. Applikationstag im Vergleich zu den Mittelwerten der anderen Tage eine maximale AAP-Aktivitätszunahme um ca. 900 mU/24 h. Am 5. Tag, dem 2. Tag nach der letzten Medikamentengabe ist kein Unterschied mehr zu den Leerwerttagen festzustellen. Der Wilcoxon-Paardifferenzen-Test zeigte bei dem Vergleich des 1. Leerwerttages (-2 Tag) mit dem 2. Tag der Medikamentengabe keine signifikant höheren AAP-Aktivitäten. Der 2. Applikationstag hatte mit 48 % den höchsten

3.7. Statistische Methoden

Von den Meßwerten wurden als einfache Kenngrößen das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient ermittelt. Wegen der kleinen Stichprobenumfänge kamen für die statistische Auswertung nur verteilungsfreie Methoden zur Anwendung (59). Für die Testung zweier verbundener Stichproben auf signifikante Unterschiede wurde der Paardifferenzentest nach Wilcoxon herangezogen. Die Verbundenheit zweier Meßgrößen wurde nach der ebenfalls verteilungsfreien Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (R_s) untersucht. Bei allen Verfahren wurden die Signifikanzgrenzen bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit auf $2p = 0,05$ festgelegt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Normalausscheidung der AAP im 24-h-Urin

Aus dem männlichen Probandenkollektiv von 20 nierengesunden Probanden liegen 30 Bestimmungen von Normalausscheidungen der AAP an Leerwerttagen vor. Der höchste Wert wurde mit 6921 mU/24 h, der niedrigste mit 1021 mU/24 h gemessen. Die durchschnittliche AAP-Aktivität liegt bei 2693 mU/24 h, wobei die Variationskoeffizienten zwischen 31 und 54 % errechnet wurden. Das Harnvolumen für die Leerwerttage betrug durchschnittlich 1301 ml/24 h. Der dazugehörige mittlere Variationskoeffizient liegt bei 46 %. Die größte Urinmenge wurde mit 2880 ml/24 h, die niedrigste mit 450 ml/24 h gemessen.

4.2. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon

Die Enzymausscheidungen zeigten bei 10 Probanden an den beiden Leerwerttagen mit durchschnittlich 2550 mU/24 h (-2 Tag) und 2526 mU/24 h (-1 Tag) normale AAP-Aktivitäten. Unter Cefoperazon-Applikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich am 2. Applikationstag im Vergleich zu den Mittelwerten der anderen Tage eine maximale AAP-Aktivitätszunahme um ca. 900 mU/24 h. Am 5. Tag, dem 2. Tag nach der letzten Medikamentengabe ist kein Unterschied mehr zu den Leerwerttagen festzustellen. Der Wilcoxon-Paardifferenzen-Test zeigte bei dem Vergleich des 1. Leerwerttages (-2 Tag) mit dem 2. Tag der Medikamentengabe keine signifikant höheren AAP-Aktivitäten. Der 2. Applikationstag hatte mit 48 % den höchsten

3.7. Statistische Methoden

Von den Meßwerten wurden als einfache Kenngrößen das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient ermittelt. Wegen der kleinen Stichprobenumfänge kamen für die statistische Auswertung nur verteilungsfreie Methoden zur Anwendung (59). Für die Testung zweier verbundener Stichproben auf signifikante Unterschiede wurde der Paardifferenzentest nach Wilcoxon herangezogen. Die Verbundenheit zweier Meßgrößen wurde nach der ebenfalls verteilungsfreien Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (R_s) untersucht. Bei allen Verfahren wurden die Signifikanzgrenzen bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit auf $2p = 0,05$ festgelegt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Normalausscheidung der AAP im 24-h-Urin

Aus dem männlichen Probandenkollektiv von 20 nierengesunden Probanden liegen 30 Bestimmungen von Normalausscheidungen der AAP an Leerwerttagen vor. Der höchste Wert wurde mit 6921 mU/24 h, der niedrigste mit 1021 mU/24 h gemessen. Die durchschnittliche AAP-Aktivität liegt bei 2693 mU/24 h, wobei die Variationskoeffizienten zwischen 31 und 54 % errechnet wurden. Das Harnvolumen für die Leerwerttage betrug durchschnittlich 1301 ml/24 h. Der dazugehörige mittlere Variationskoeffizient liegt bei 46 %. Die größte Urinmenge wurde mit 2880 ml/24 h, die niedrigste mit 450 ml/24 h gemessen.

4.2. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon

Die Enzymausscheidungen zeigten bei 10 Probanden an den beiden Leerwerttagen mit durchschnittlich 2550 mU/24 h (-2 Tag) und 2526 mU/24 h (-1 Tag) normale AAP-Aktivitäten. Unter Cefoperazon-Applikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich am 2. Applikationstag im Vergleich zu den Mittelwerten der anderen Tage eine maximale AAP-Aktivitätszunahme um ca. 900 mU/24 h. Am 5. Tag, dem 2. Tag nach der letzten Medikamentengabe ist kein Unterschied mehr zu den Leerwerttagen festzustellen. Der Wilcoxon-Paardifferenzen-Test zeigte bei dem Vergleich des 1. Leerwerttages (-2 Tag) mit dem 2. Tag der Medikamentengabe keine signifikant höheren AAP-Aktivitäten. Der 2. Applikationstag hatte mit 48 % den höchsten

3.7. Statistische Methoden

Von den Meßwerten wurden als einfache Kenngrößen das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient ermittelt. Wegen der kleinen Stichprobenumfänge kamen für die statistische Auswertung nur verteilungsfreie Methoden zur Anwendung (59). Für die Testung zweier verbundener Stichproben auf signifikante Unterschiede wurde der Paardifferenzentest nach Wilcoxon herangezogen. Die Verbundenheit zweier Meßgrößen wurde nach der ebenfalls verteilungsfreien Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (R_s) untersucht. Bei allen Verfahren wurden die Signifikanzgrenzen bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit auf $2p = 0{,}05$ festgelegt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Normalausscheidung der AAP im 24-h-Urin

Aus dem männlichen Probandenkollektiv von 20 nierengesunden Probanden liegen 30 Bestimmungen von Normalausscheidungen der AAP an Leerwerttagen vor. Der höchste Wert wurde mit 6921 mU/24 h, der niedrigste mit 1021 mU/24 h gemessen. Die durchschnittliche AAP-Aktivität liegt bei 2693 mU/24 h, wobei die Variationskoeffizienten zwischen 31 und 54 % errechnet wurden. Das Harnvolumen für die Leerwerttage betrug durchschnittlich 1301 ml/24 h. Der dazugehörige mittlere Variationskoeffizient liegt bei 46 %. Die größte Urinmenge wurde mit 2880 ml/24 h, die niedrigste mit 450 ml/24 h gemessen.

4.2. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon

Die Enzymausscheidungen zeigten bei 10 Probanden an den beiden Leerwerttagen mit durchschnittlich 2550 mU/24 h (-2 Tag) und 2526 mU/24 h (-1 Tag) normale AAP-Aktivitäten. Unter Cefoperazon-Applikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich am 2. Applikationstag im Vergleich zu den Mittelwerten der anderen Tage eine maximale AAP-Aktivitätszunahme um ca. 900 mU/24 h. Am 5. Tag, dem 2. Tag nach der letzten Medikamentengabe ist kein Unterschied mehr zu den Leerwerttagen festzustellen. Der Wilcoxon-Paardifferenzen-Test zeigte bei dem Vergleich des 1. Leerwerttages (-2 Tag) mit dem 2. Tag der Medikamentengabe keine signifikant höheren AAP-Aktivitäten. Der 2. Applikationstag hatte mit 48 % den höchsten

3.7. Statistische Methoden

Von den Meßwerten wurden als einfache Kenngrößen das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient ermittelt. Wegen der kleinen Stichprobenumfänge kamen für die statistische Auswertung nur verteilungsfreie Methoden zur Anwendung (59). Für die Testung zweier verbundener Stichproben auf signifikante Unterschiede wurde der Paardifferenzentest nach Wilcoxon herangezogen. Die Verbundenheit zweier Meßgrößen wurde nach der ebenfalls verteilungsfreien Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (R_s) untersucht. Bei allen Verfahren wurden die Signifikanzgrenzen bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit auf $2p = 0,05$ festgelegt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Normalausscheidung der AAP im 24-h-Urin

Aus dem männlichen Probandenkollektiv von 20 nierengesunden Probanden liegen 30 Bestimmungen von Normalausscheidungen der AAP an Leerwerttagen vor. Der höchste Wert wurde mit 6921 mU/24 h, der niedrigste mit 1021 mU/24 h gemessen. Die durchschnittliche AAP-Aktivität liegt bei 2693 mU/24 h, wobei die Variationskoeffizienten zwischen 31 und 54 % errechnet wurden. Das Harnvolumen für die Leerwerttage betrug durchschnittlich 1301 ml/24 h. Der dazugehörige mittlere Variationskoeffizient liegt bei 46 %. Die größte Urinmenge wurde mit 2880 ml/24 h, die niedrigste mit 450 ml/24 h gemessen.

4.2. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon

Die Enzymausscheidungen zeigten bei 10 Probanden an den beiden Leerwerttagen mit durchschnittlich 2550 mU/24 h (-2 Tag) und 2526 mU/24 h (-1 Tag) normale AAP-Aktivitäten. Unter Cefoperazon-Applikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich am 2. Applikationstag im Vergleich zu den Mittelwerten der anderen Tage eine maximale AAP-Aktivitätszunahme um ca. 900 mU/24 h. Am 5. Tag, dem 2. Tag nach der letzten Medikamentengabe ist kein Unterschied mehr zu den Leerwerttagen festzustellen. Der Wilcoxon-Paardifferenzen-Test zeigte bei dem Vergleich des 1. Leerwerttages (-2 Tag) mit dem 2. Tag der Medikamentengabe keine signifikant höheren AAP-Aktivitäten. Der 2. Applikationstag hatte mit 48 % den höchsten

Variationskoeffizienten während des Versuchs (durchschnittlicher VK der AAP-Aktivität: 36 %). Auch das Harnvolumen wies mit 59 %, im Vergleich mit anderen Versuchstagen, einen hohen VK auf (durchschnittlicher VK der Urinmenge: 43 %).

Die korrigierten Kreatinin-Clearance-Werte für den -1 Leerwerttag und 4. Tag sind in Tabelle (6) aufgelistet (s. dort, Studie A). Aufgrund der individuellen Schwankungen der Kreatinin-Clearance-Werte im und um den Normbereich ließ sich bei keinem Probanden ein Hinweis auf eine gestörte Nierenfunktion vor und nach der Cefoperazon-Gabe ableiten.

Tabelle (1) und (1 a) zeigt die Aufstellung der ermittelten Werte.
Abb. (1) zeigt die graphische Darstellung des Versuchsergebnisses.

CEFOPERAZON 2 x 3 g/d i. v.

A A P mU / 24 h	Applikation				Tag			
Proband	1	①	②	③	4	5	6	
F.Z. 38J. 88 kg 190 cm	3288	3754	2531	1859	3463	3148	3157	3303
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	1688	1883	2793	3273	2008	1863	1757	1667
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	2752	2651	4097	5811	3442	2550	3800	2396
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	3958	4553	3430	6374	2959	3513	3172	3796
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	2309	1392	2818	2583	2478	2153	2001	1794
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	2934	1935	1947	2613	1637	1591	1466	1769
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	1732	2335	2635	2260	3191	2770	2955	1983
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	1838	2713	2226	1792	2109	1483	1911	1872
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	1251	1021	1674	2977	2257	2359	1844	2415
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	3745	3021	3181	4691	3958	4580	3005	3189
$\bar{X}$	2550	2526	2735	3423	2750	2601	2507	2418
S	931	1068	715	1635	760	952	795	756
VK %	37	42	26	48	28	37	32	31

Tab. 1 Aufstellung der Einzelwerte der AAP-Aktivitäten im 24h Urin aller Probanden der Cefoperazon-Testreihe.

CEFOPERAZON 2 x 3 g / d i.v.

Harnvolumen ml / 24 h			Applikation					
			↓	↓	↓			Tag
Proband	2	1	①	②	③	4	5	6
F.Z. ♂ 38J. 88 kg 190 cm	1320	1440	1031	685	1140	1180	1270	970
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	560	1000	1140	1120	740	480	480	580
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	1280	1500	1815	1680	1100	1940	1300	1120
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	1840	2820	1745	3460	1160	1900	1220	2660
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	1040	650	850	1020	780	620	760	800
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	1220	920	1365	1240	970	620	740	820
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	850	1100	1190	860	1330	1340	1000	900
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	920	1480	950	760	950	720	750	820
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	600	510	935	1150	980	560	800	510
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	1920	1100	1085	1930	1530	1360	1320	2070
$\bar{x}$	1155	1252	1211	1391	1068	1072	964	1125
S	462	645	334	825	240	553	298	690
VK %	40	52	28	59	22	52	28	61

Tab. 1 a Harnvolumina in ml/24 h der Cefoperazon-Testreihe.

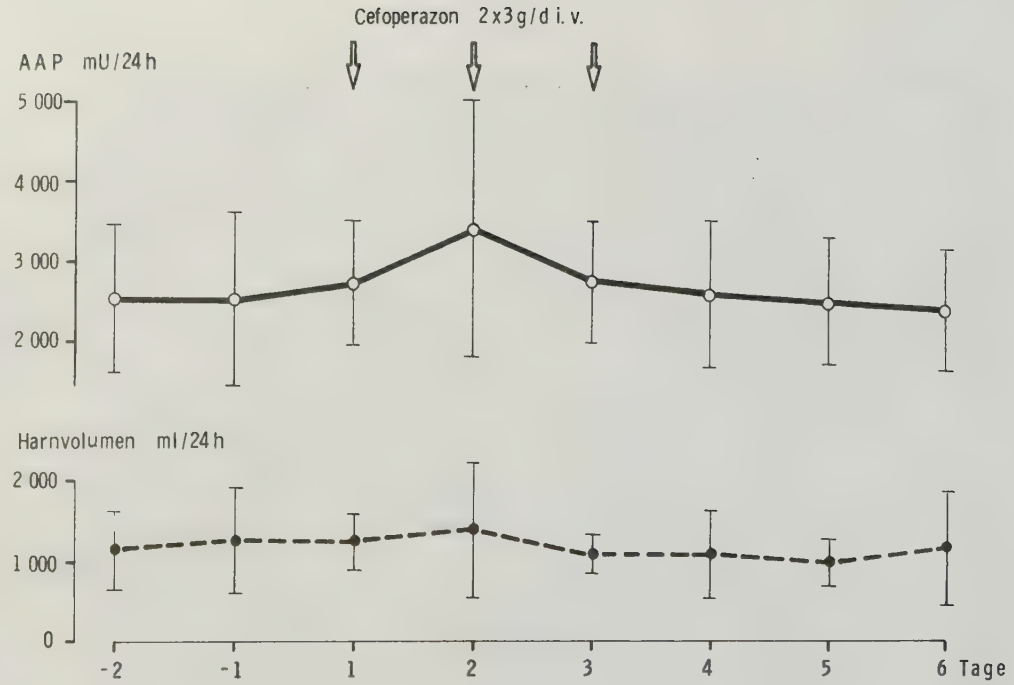


Abb. 1 Mittelwerte und Standardabweichung der Alanin-Amino-Peptidase (AAP) im 24 -h Urin der Cefoperazon-Testreihe (n = 10 Probanden♂, Alter: 20 - 41 J.). Darunter Mittelwerte und Standardabweichungen der 24-h-Sammelurine.

4.2.1. Tagesprofil der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon am ersten Applikationstag

Tagesprofile der AAP-Ausscheidung wurden von allen 10 Probanden ermittelt. Die Tabelle (2) zeigt die ermittelten AAP-Werte in mU/min während der Sammelperioden. Zwei Probanden produzierten in einem 2-Stunden-Intervall keinen Urin, da sie bei hochsommerlichen Temperaturen vermehrt transpirierten. Graphik (2) verdeutlicht im Vergleich mit den Urinmengen, daß während der ersten vier Stunden nach Medikamentengabe die AAP-Ausscheidung pro Minute ansteigt; allerdings war auch zum gleichen Zeitpunkt der VK mit 61 % maximal. Ein Unterschied zu Normalpersonen, die, wie frühere Untersuchungen ergaben, auch eine morgendliche erhöhte AAP-Ausscheidung aufwiesen, läßt sich aber daraus nicht ableiten (Q: 42).

Tabelle (2) und (2 a) gibt eine Übersicht der ermittelten Daten.

TAGESPROFIL der AAP - Ausscheidung
unter Gabe von
CEFOPERAZON 2 x 3 g / d i.v.

AAP mU / min	1. Tag				
	Applikation : 8°° + 20°° h				
Proband	8°°-10°°	10°°-12°°	12°°-16°°	16°°-20°°	20°° -8°°
F.Z.. 38 J. 88 kg 190 cm	3,81	2,45	1,20	2,18	1,35
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	7,54	3,78	2,31	3,33	0,11
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	3,12	2,97	2,97	3,02	2,67
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	6,31	2,95	1,89	3,19	1,53
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	2,07	2,51	1,66	1,11	1,13
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	1,89	-	3,62	0,88	0,89
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	2,67		2,13	2,16	1,81
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	2,01	2,53	1,95	1,82	1,08
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	1,69	1,70	0,59	1,86	0,94
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	2,14	2,36	3,21	2,23	1,86
$\bar{X}$	3,33	2,66	2,15	2,18	1,34
S	2,02	0,60	0,92	0,82	0,69
VK %	61	23	43	38	51

Tab. 2 Aufstellung der Einzelwerte von AAP-Aktivitäten aller Probanden (n = 10) errechnet in mU/min während der zweimaligen Applikation von Cefoperazon.

TAGESPROFIL des HARNVOLUMENS
unter Gabe von
CEFOPERAZON 2 x 3 g / d i.v.

Harnvolumen ml / min	1. Tag Applikation : 8°° + 20°° h				
Proband	8°° 10°°	10°° 12°°	12°° 16°°	16°° 20°°	20°° 8°°
F.Z. 38 J. 88 kg 190 cm	1,09	0,63	0,52	0,75	0,72
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	2,00	2,16	0,83	1,75	0,03
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	0,96	1,08	1,54	1,58	1,14
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	2,88	2,33	1,66	1,04	0,65
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	0,79	0,58	0,65	0,21	0,66
W.T. 20J. 65 kg. 180 cm	0,88		3,58	0,50	0,38
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	0,83	-	0,79	1,21	0,85
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	0,92	1,16	0,96	0,83	0,38
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	0,58	1,17	0,35	1,29	0,46
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	0,63	0,58	1,29	0,88	0,58
$\bar{x}$	1,16	1,21	1,22	1,00	0,59
S	0,72	0,69	0,93	0,47	0,30
VK %	62	57	77	47	51

Tab. 2a Harnvolumina in ml/min zu Tabelle (2).

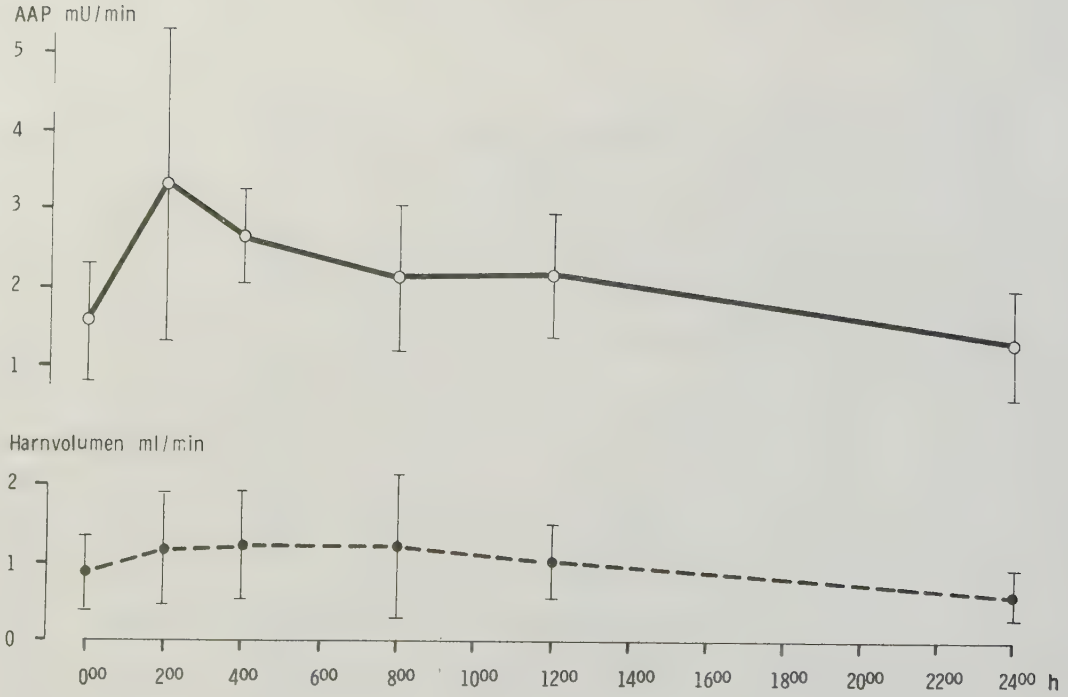


Abb. 2 Mittelwerte und Standardabweichung der AAP-Aktivitäten sowie der Harnproduktion der Cefoperazon-Tagesprofil-Studie. (n = 10 ♂, 20-41 J.)
Applikation vor der ersten Sammelperiode und zwölf Stunden später.

4.3. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon + Furosemid

Der Versuch wurde mit vier männlichen Probanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wie oben beschrieben durchgeführt (siehe S. 13 unter 1a), 3.1.). Am ersten Versuchstag unter einmaliger Gabe von Furosemid 20 mg stieg die AAP-Aktivität zusammen mit der vermehrten Urinproduktion (max. AAP: 4,60 mU/min, VK: 23 %). Dieser (Ausschwemm-) Effekt ließ sich, entsprechend der Wirkungsdauer von Furosemid, innerhalb der ersten 4 Stunden nach Applikation nachweisen (Tab. (3)). Nach 8 Stunden hatte sich wieder die AAP-Aktivität auf ein normales Niveau eingestellt. Am zweiten Tag konnte bei der Kombination mit Cefoperazon keine additive Wirkung dieses Pharmakons nachgewiesen werden (max. AAP mU/min: 4,66, VK 20 %). Die ermittelten AAP-Aktivitäten entsprachen im Durchschnitt fast exakt den Meßwerten des Vortages. Auch die etwas größeren Standardabweichungen korrespondierten wieder mit den höheren Standardabweichungen der Urinmengen pro Minute.

Die zweite Dosis Cefoperazon, appliziert am gleichen Tag nach 12 Stunden, hatte nur einen minimalen Effekt auf die Enzymausscheidung. Abb. (3) und (4) zeigen, daß die Kurven in etwa die Eigenschaft der Deckungsgleichheit besitzen.

Tabelle (3) zeigt die in verschiedenen Zeitintervallen ermittelten Tagesprofile der AAP-Aktivitäten in mU/min von vier Probanden der Cefoperazon-Furosemid-Testreihe. Die gruppierten Daten A / B unter den Zeiten erlauben den direkten Vergleich zwischen beiden Versuchsanordnungen.

Tab. 3

Proband	8°°-10°°		10°°-12°°		12°°-16°°		16°°-20°°		20°°-8°°	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
F.Z. 38J 88 kg 190 cm	7,17	4,30	2,13	3,76	1,48	3,33	1,27	0,89	0,47	1,67
M.M. 26J 80 kg 178 cm	2,73	3,10	2,04	1,44	0,95	0,95	0,42	2,70	0,31	0,52
B.D. 21J 72 kg 180 cm	5,34	5,60	2,60	2,32	1,47	1,38	2,76	3,47	1,07	0,49
W.T. 20J 65 kg 180 cm	3,14	5,65	3,32	-	-	1,87	1,61	1,47	1,12	1,28
$\bar{x}$	4,60	4,66	2,52	2,48	1,30	1,88	1,52	2,13	0,74	0,99

Werte unter A: AAP mU/min nach einmaliger Applikation von 20 mg Furosemid i. v. vor dem 8°°-10°° Sammelintervall.

Werte unter B: AAP-Aktivität mU/min nach einmaliger Applikation von 20 mg Furosemid i. v. + morgendl. und abendl. Gabe von 3 g Cefoperazon i. v.

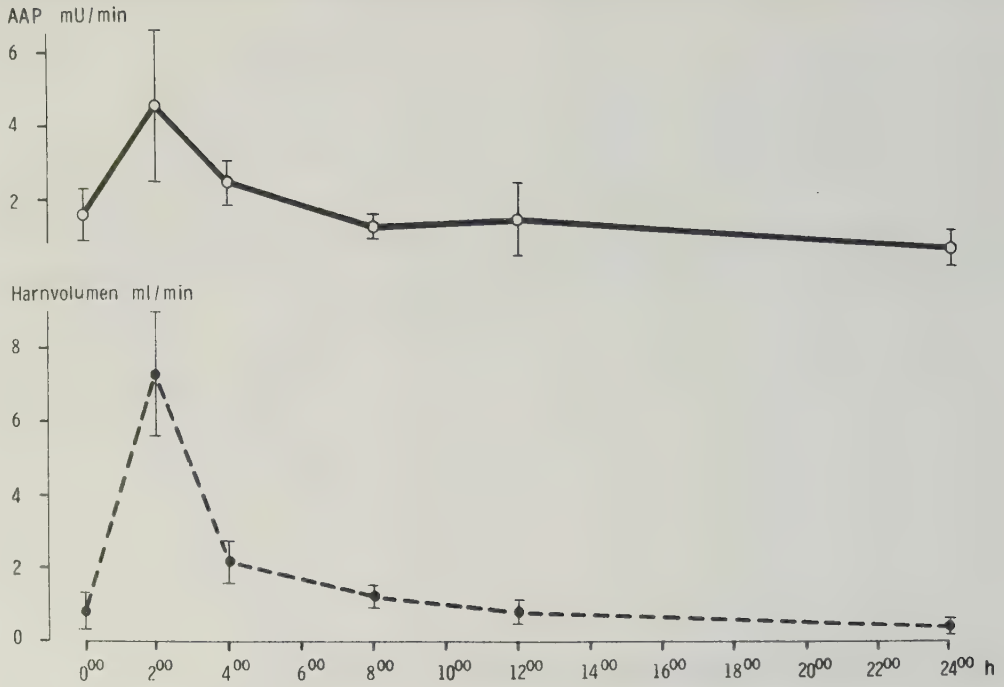


Abb. 3 Mittelwerte und Standardabweichung der AAP-Aktivität im Vergleich zur Harnflußrate ermittelt in einem Zeitraum von 24 h (n = 4 ♂, 20 - 38 J.). Medikament: Furosemid 20 mg i.v., Applikation direkt vor erster Sammelperiode.

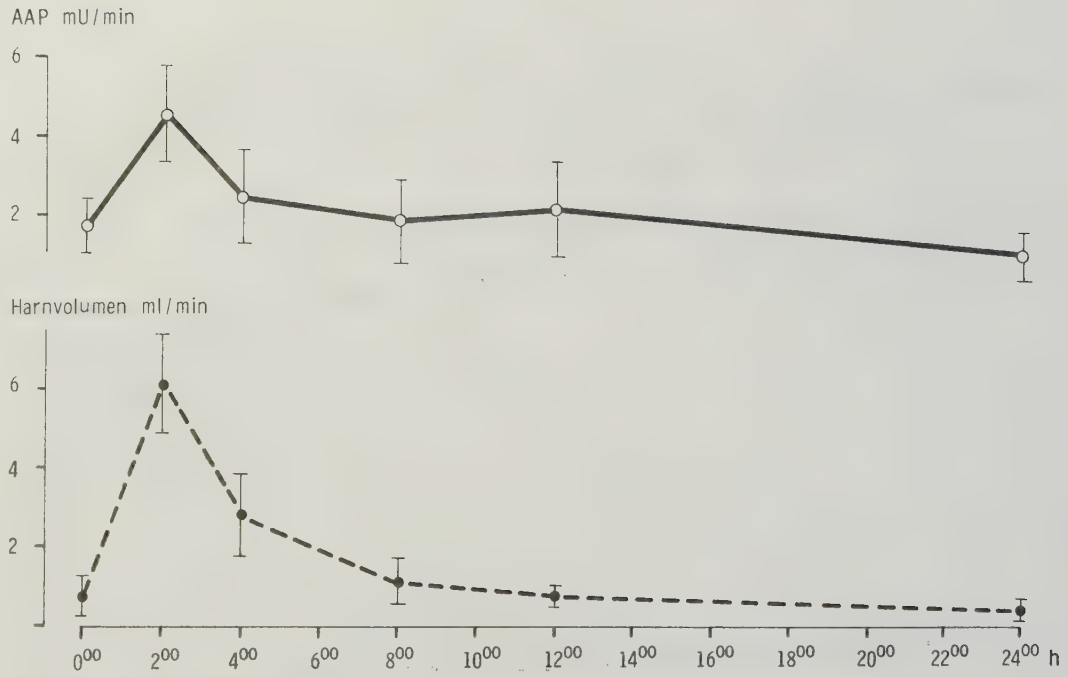


Abb. 4 Tagesprofil der AAP-Aktivität und der Harnflußrate (n = 4♂, 20 - 38 J.). Mittelwerte und Standardabweichung vor, während und nach Gabe von Furosemid 20 mg (1 Dosis) + Cefoperazon 2 x 3 g (Applikation: Am Anfang und Ende des 12 -h- Sammelintervalls).

4.4. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefoperazon in Kombination mit Tobramycin

Bei 10 männlichen Probanden lagen die Enzymausscheidungen der Leerwerttage mit 2418 mU/24 h und 2386 mU/24 h im Normbereich. Unter dem kombinierten Einsatz von Cefoperazon 2 x 3 g/d und Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d, konnte schon am ersten Tage ein signifikanter Anstieg der AAP-Aktivität im Urin ermittelt werden. Am 2. Tag der Applikation war ein sprunghafter AAP-Anstieg - im Mittel betrug er fast 4000 mU/24 h - zu verzeichnen. Die individuelle Erhöhung der AAP-Aktivität schwankte dabei zwischen dem zwei- bis fünffachen des Leerwertes. Am 3. Applikationstag verlangsamte sich die Steigerungsrate auf 1000 mU/24 h. Der vierte Tag ohne Medikament zeigte noch eine Erhöhung gegenüber dem Vortag um 400 mU/24 h. Dieser Tag hatte mit 8395 mU/24 h die höchste durchschnittliche AAP-Aktivität. Eine signifikante Erhöhung der AAP-Enzymurie konnte trotz steiler Abnahme noch bis zum 6. und letzten Versuchstag nachgewiesen werden. Im Durchschnitt ergab sich hier noch eine Erhöhung um 1400 mU/24 h gegenüber dem Mittelwert der Leerwerte.

VK - Mittelwert der AAP-Aktivität: 33 %
VK - Mittelwert der Urinausscheidung: 39 %

In Abb. (5) läßt der Kurvenverlauf die Entwicklung des Ausscheidungsverhaltens der AAP erkennen. Es kann vermutet werden, daß die Enzymaktivität unter Applikation der Medikamente einem Grenzwert zustrebt.

Die Nierenfunktionswerte sind in Tabelle (6) aufgelistet. Sie änderten sich während des Versuches nicht.

CEFOPERAZON 2 x 3 g/d i.v.

TOBRAMYCIN 2 x 4,5 mg/kg/d i.m.

AAP mU 24 h	Applikation					Tag		
Proband	2	1	①	②	③	4	5	6
F.Z. 38J. 88 kg 190 cm	3303	3738	4080	7962	7572	6059	5972	3973
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	1667	1757	1892	7730	7500	13022	4189	3738
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	2396	3697	3678	9826	10166	10556	7868	3938
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	3796	2877	3416	10158	6808	6526	5943	2017
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	1794	1911	3515	3603	9185	6703	4487	2424
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	1769	1634	3060	2667	2619	3426	2547	5285
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	1983	1945	3558	9869	12296	10237	6562	3076
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	1872	2667	2870	4318	4823	7408	4812	3516
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	2415	1024	1816	5223	9490	9556	8643	4406
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	3189	2608	3324	5684	9004	10459	9033	5590
$\bar{x}$	2418	2386	3121	6704	7946	8395	6006	3796
S	756	891	744	2772	2762	2839	2079	1131
VK %	31	37	24	41	35	34	35	30

Tab. 4 Aufstellung der Einzelwerte von AAP-Aktivitäten aller Probanden der Cefoperazon-Tobramycin-Testreihe (n = 10♂, 20 - 41J.)

CEFOPERAZON 2 x 3 g / d i.v.
TOBRAMYCIN 2x1,5 mg / kg / d i.m.

Harnvolumen ml 24 h	Applikation					Tag		
Proband	2	1	①	②	③	4	5	6
F.Z. 38J. 88 kg 190 cm	970	1760	1870	1780	1480	1020	1080	1120
M.M. 26J. 80 kg 175 cm	580	600	650	970	1035	840	720	650
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	1120	1420	1200	1240	1210	1070	1150	1200
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	2660	1850	1690	3930	1795	1480	1470	720
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	800	780	1140	1080	1395	680	850	800
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	820	960	1420	2020	880	790	550	1480
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	900	960	1030	1100	1290	1000	1130	1270
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	820	1400	920	840	680	1030	1070	1100
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	510	450	620	1030	1075	670	1070	610
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	2070	1390	1210	1780	1635	1760	1800	1080
$\bar{x}$	1125	1157	1175	1577	1248	1034	1089	1003
S	690	478	406	920	343	347	356	292
VK %	61	41	35	58	27	34	33	29

Tab. 4 a Harnvolumina (ml/24 h) zu Tabelle 4.

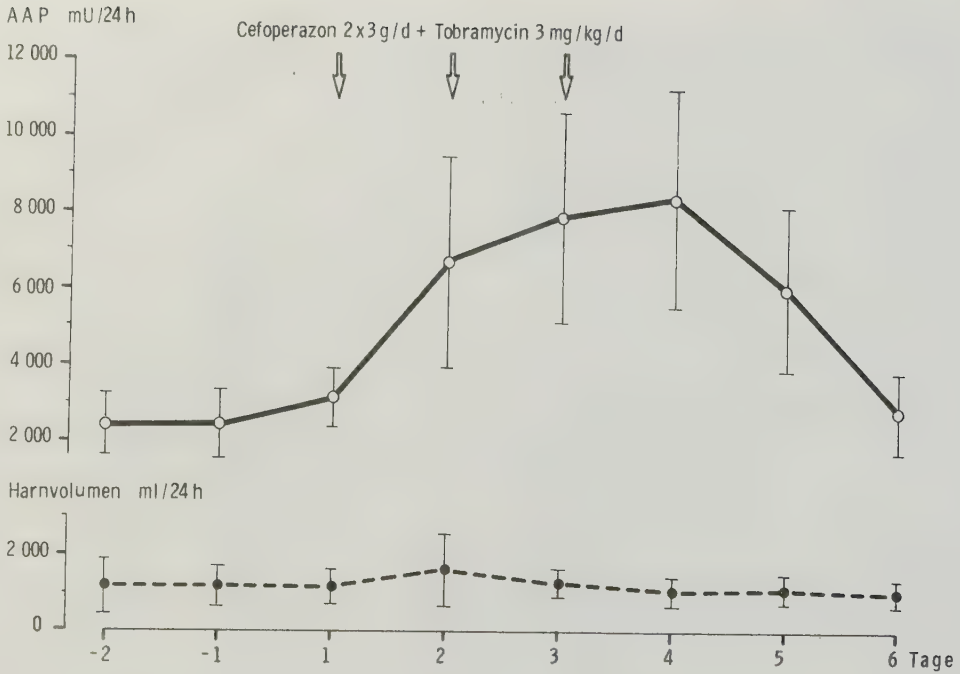


Abb. 5 Mittelwerte und Standardabweichung der AAP-Aktivität im 24 h-Urin von n = 10 Probanden (♂, 20 - 41 J.) der Cefoperazon - Tobramycin - Testreihe.

4.4.1. Tagesprofil der AAP-Ausscheidung unter kombinierter Gabe von Cefoperazon und Tobramycin am 3. Applikationstag

Ein Tagesprofil der AAP-Ausscheidung wurde von allen 10 Probanden erstellt. In Tabelle (6) sind die Aktivitäten in mU/min eingeordnet. Zwei Probanden konnten trotz Bemühungen in dem ersten 2-Stunden-Intervall keinen Urin abgeben.

Die mittlere maximale AAP-Aktivität pro Minute konnte im 2-Stunden-Sammelurin nach Medikamentengabe ermittelt werden. Sie betrug im Mittel das zehnfache des Ausgangswertes. Ein Proband zeigte in dieser Zeit mit 35 mU/min den höchsten AAP-peak des Versuchs.

Bei einem anderen Probanden (W.T.) blieb die Enzymausscheidung während des gesamten tageszeitlichen Verlaufes auf einem Niveau. Sie war nur an die produzierte Harnmenge gebunden.

Auffallend ist die enorme Streuung in der Enzymausscheidung, die das Tagesprofil in Abb. (6) zeigt. Die im Normbereich liegende Harnvolumina erklären diesen Effekt nicht. Die Tabelle (5) verdeutlicht, daß bei Probanden im Vergleich untereinander, die maximale Ausschwemmung der AAP in unterschiedlichen Sammelperioden erfolgt.

Mittelwert des VK der AAP-Aktivität: 62 %
Mittelwert des VK der Urinmenge/min: 52 %

TAGESPROFIL der AAP Ausscheidung
unter Gabe von
CEFOPERAZON 2 x 3 g / d i.v. +
TOBRAMYCIN 2x45mg / kg / d i.m.

AAP mU min	3. Tag Applikation · 8°° + 20°° h				
Proband	8°°-10°°	10°°-12°°	12°° 16°°	16°° 20°°	20°° -8°°
F.Z. 38 J. 88 kg 190 cm	6,83	7,02	6,99	4,59	4,34
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	13,24	9,62	4,83	11,46	1,18
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	8,07	3,00	13,10	9,34	4,78
S.A. 20J. 84 kg 190 cm	13,90	5,24	0,86	7,02	3,64
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	35,86	8,40	4,66	5,89	1,86
W.T. 26J. 65 kg 180 cm	-	4,66	1,47	1,61	1,83
B.T. 22J. 72 kg 172 cm		18,40	7,60	14,43	6,66
S.P. 33J. 76 kg 194 cm	3,02	5,77	1,73	4,93	3,01
B.T. 20J. 70 kg 183 cm	6,05	12,52	7,79	6,26	5,40
K.W. 24J 76 kg 180 cm	10,29	4,06	6,80	6,96	5,53
$\bar{X}$	12,16	7,87	5,58	7,25	3,82
S	10,25	4,67	3,72	3,66	1,83
V K %	84	59	67	51	48

Tab. 5 Aufstellung der Einzelwerte der AAP-Aktivitäten aller Probanden (n = 10 , 20-41J.) während des Tagesprofils der Cefoperazon-Tobramycin-Testreihe.

TAGESPROFIL des HARNVOLUMENS
unter Gabe von
CEFOPERAZON 2 x 3 g / d i.v.
TOBRAMYCIN 2x1,5 mg / kg / d i.m.

Harnvolumen ml / min	3. Tag Applikation : 8°° + 20°° h				
Proband	8°°-10°°	10°°-12°°	12°° 16°°	16°°-20°°	20°° -8°°
F.Z. 38 J. 88 kg 199 cm	1,50	1,42	1,79	0,66	0,76
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	1,75	1,66	0,73	1,21	0,22
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	0,92	0,33	1,66	0,96	0,60
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	3,66	1,50	0,23	1,71	0,99
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	3,33	2,58	1,33	0,73	0,26
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	-	2,75	0,56	0,48	0,42
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	-	1,25	0,88	1,25	0,88
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	0,38	0,71	0,31	0,65	0,44
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	0,63	1,08	1,06	0,85	0,57
K.W. 24J. 76 kg 186 cm	2,17	0,63	1,54	1,54	0,78
$\bar{x}$	1,79	1,39	1,01	1,00	0,59
s	1,21	0,79	0,56	0,41	0,26
VK %	67	57	55	41	44

Tab. 5 a Harnvolumina in ml/min zu Tabelle (5).

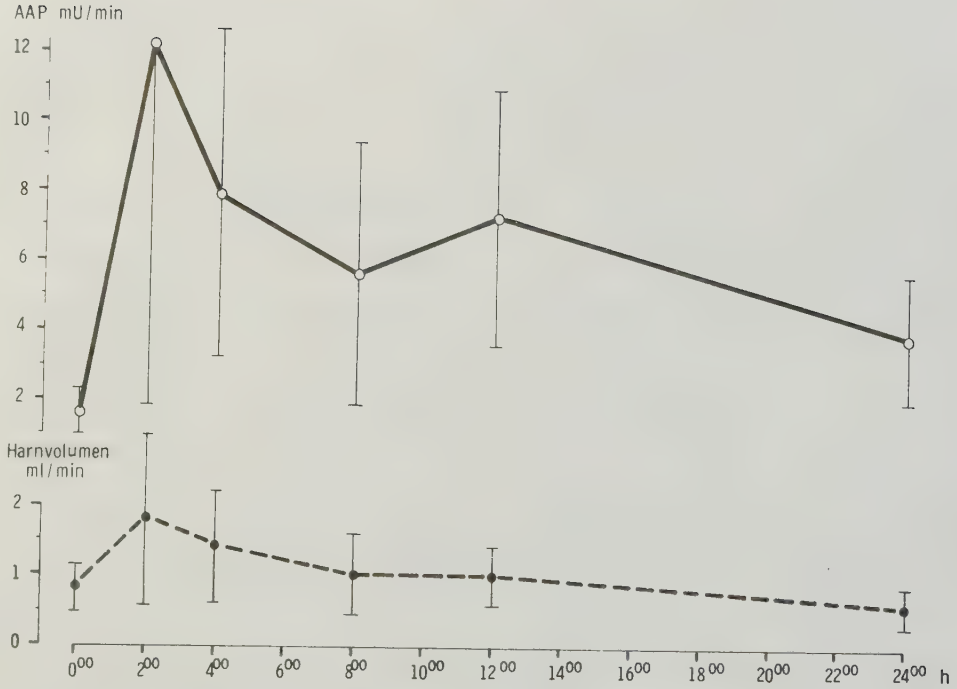


Abb. 6 Tagesprofil der Cefoperazon-Tobramycin-Studie mit Mittelwerten und Standardabweichungen der AAP-Aktivität (mU/min) in den angegebenen Sammelperioden während 24 Stunden (n = 10♂, 20-41 J.).

KREATININ - CLEARANCES
(korrigiert)

Studie A : Cefoperazon 2 x 3 g / d i.v.
Studie B : Cefoperazon 2 x 3 g / d i.v.
Tobramycin 2x1,5 mg / kg / d i.m.

PROBAND	STUDIE A		STUDIE B	
	1 Tag	4 Tag	1 Tag	4 Tag
	ml / min		ml / min	
F.Z. 38J. 88 kg 190 cm	110	118	144	122
M.M. 26J. 80 kg 178 cm	64	84	78	104
S.H. 41J. 80 kg 182 cm	85	85	112	106
S.A. 26J. 84 kg 190 cm	112	124	110	110
B.D. 21J. 72 kg 180 cm	89	82	102	124
W.T. 20J. 65 kg 180 cm	96	54	140	113
B.T. 23J. 72 kg 172 cm	77	108	81	111
S.F. 23J. 73 kg 194 cm	103	52	119	102
B.T. 24J. 70 kg 183 cm	98	88	64	86
K.W. 24J. 76 kg 180 cm	117	107	89	124
$\bar{x}$	95	90	104	110
S	17	25	26	12
VK %	17	27	25	11

Medikamentengabe bei beiden Studien am 1.,2.,3., Versuchstag

Die Tabelle (6) zeigt die korrigierten Kreatinin-Clearance-Werte von 10 Probanden der Studie A und Studie B.
Die Kontrollen erfolgten während des 2. Leerwerttages und am 4.Tag, dem ersten medikamentenfreien Tag nach Applikation. Die Nierenfunktionswerte beider Studien lassen mit individuellen Schwankungen im und um den Normbereich bei keinem Probanden einen negativen Einfluß der Medikamente auf die Nierenfunktion vermuten.
Sogenannte "Ausreißer" in den Bestimmungen lassen sich höchstwahrscheinlich auf unkorrektes Urinsammeln zurückführen.

4.5. Veränderung der AAP-Ausscheidung unter Gabe von Cefsoludin

Die Enzymausscheidungen an den Leerwerttagen lagen mit 3201 mU/24 h und 3017 mU/24 h (Mittelwerte) im oberen Normbereich. Dies ist aus der durchschnittlich hohen Diurese zu erklären.

Tabelle (7) informiert über die AAP-Aktivität aller Probanden. Unter der Applikation von Cefsoludin ist an keinem Tag ein Einfluß des Medikamentes auf den proximalen Tubulus der Nieren in Form eines AAP-Anstieges zu verzeichnen.

Vielmehr beweist der Rangkorrelationstest nach Spearmann mit r = 0,991 eine sehr enge Bindung zwischen AAP im 24-h-Urin und der produzierten Harnvolumina innerhalb 24 Stunden.

Die Gegenüberstellung der Harnvolumina in Abb. (7) veranschaulicht, daß unter Cefsoludin keine gerichtete Tendenz der AAP-Ausscheidung besteht.

Die Variationskoeffizienten der AAP aller Probanden der einzelnen Versuchstage unterscheiden sich kaum (Durchschnitt d. VK: 43 %). Auch das Urinvolumen zeigte mit einem durchschnittlichen Variationskoeffizienten von 43 % ein ausgeglichenes Verhalten während des gesamten Versuches.

Die Kreatinin-Clearance, ermittelt für den -1., 2., 4. und 6. Tag, zeigten mit Schwankungen im Normbereich eine normale Nierenfunktion aller Probanden; Tabelle (8).

CEFSOLUDIN - Natrium 2 x 3 g/d i.v.

AAP mU / 24 h	Applikation						
			↓	↓	↓	Tag	
Proband	-2	-1	①	②	③	4	5
S.G. 43J. 88 kg 194 cm	6921	5531	5212	4922	5171	7286	7332
P.T. 36J. 56 kg 173 cm	3620	3371	3155	2958	3564	4751	3174
S.H. 30J. 79 kg 187 cm	2083	2255	1551	1517	2008	2641	2723
C.U. 21J. 87 kg 188 cm	4789	3837	2621	1944	2618	5539	4666
K.E. 27J. 90 kg 182 cm	3627	3263	2471	1875	2245	3603	3524
B.W. 23J. 68 kg 174 cm	1535	3239	1509	1886	3036	4644	4723
L.J. 25J. 74 kg 185 cm	3279	2566	1809	2104	3096	4448	3704
W.T. 27J. 77 kg 185 cm	1597	1828	1267	1314	1868	2841	3106
B.M. 29J. 76 kg 185 cm	1442	1495	2726	3642	2847	4230	1372
K.E. 41J. 64 kg 171 cm	3115	3383	2941	2036	1468	2655	1690
$\bar{x}$	3201	3077	2526	2420	2792	4264	3601
S	1713	1147	1151	1112	1052	1448	1706
VK %	54	37	46	46	38	34	47

Tab. 7 Aufstellung der Einzelwerte der AAP-Aktivitäten (mU/24 h) aller Probanden der Cefsoludin-Testreihe (n = 10♂, 21 - 43 J.)

CEFSOLUDIN - Natrium 2 x 3 g / d i. v.

Harnvolumen ml / 24 h			Applikation				
			↓	↓	↓	Tag	
Proband	-2	-1	①	②	③	4	5
S.G. 43J. 88 kg 194 cm	1570	1170	1310	1320	1390	1470	1880
P.T. 36J. 56 kg 173 cm	1430	1830	1210	1190	1730	2090	1270
S.H. 30J. 79 kg 187 cm	990	1350	960	990	1840	2180	2010
G.U. 21J. 87 kg 188 cm	2410	1630	890	1090	1430	2630	1960
K.E. 27J. 90 kg 182 cm	1830	2020	1270	1020	1260	1640	2040
B.W. 23J. 68 kg 174 cm	490	1350	660	690	1300	3180	3220
L.J. 25J. 74 kg 185 cm	1370	870	710	640	940	3050	1560
W.T. 27J. 77 kg 185 cm	950	1010	640	730	1240	3020	2850
B.M. 29J. 76 kg 185 cm	1730	1450	2500	2870	3110	3420	820
K.E. 41J. 64 kg 171 cm	2880	2835	2750	1870	1280	2870	1070
$\bar{x}$	1565	1552	1290	1241	1552	2555	1866
S	704	572	747	676	603	673	751
VK	45	37	58	55	39	26	40

Tab. 7 a Harnvolumina (ml/24 h) zu Tabelle (7).

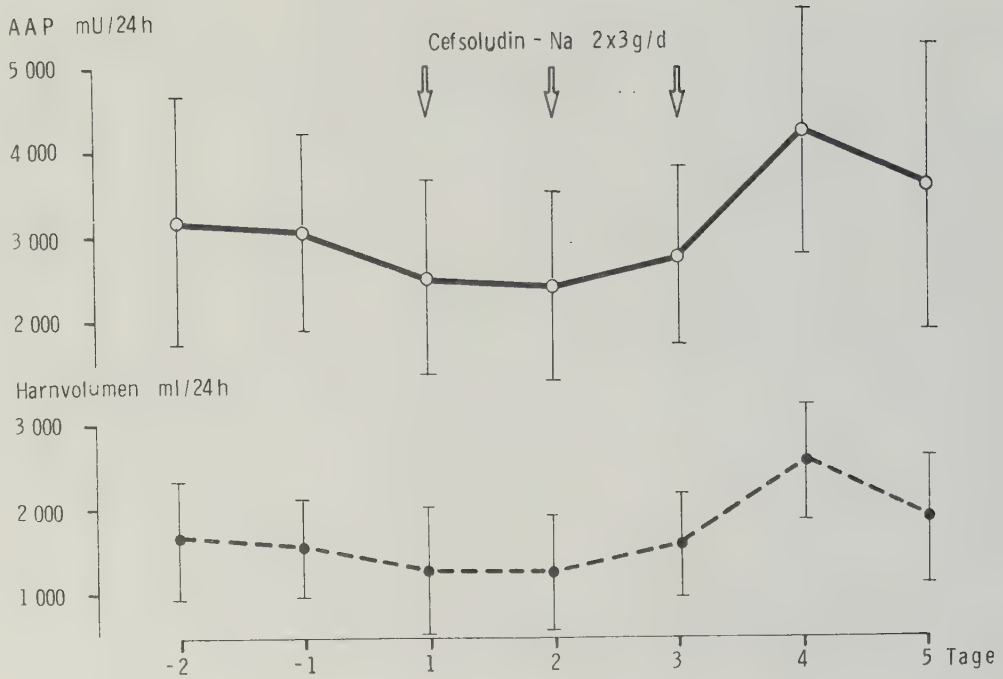


Abb. 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Alanin-Amino-Peptidase im 24-h-Urin der Cefsoludin-Testreihe (n = 10♂, 21- 43 J.). Darunter die Gegenüberstellung der produzierten Harnvolumina (ml/24h).

Medikament: C E F S O L U D I N - N A T R I U M

Applikation: 1., 2., 3., Versuchstag 2 x 3 g/d

Proband	KREATININ - CLEARANCES (korrigiert) ml / min			
	-1	2	4	6 Tag
S.G. 43 J. 88 kg 194 cm	115	122	124	140
P.T. 36 J. 56 kg 173 cm	114	140	116	132
S.H. 30 J. 79 kg 187 cm	86	141	107	133
G.U. 21 J. 87 kg 188 cm	142	153	120	146
K.E. 27 J. 90 kg 182 cm	122	124	134	124
B.W. 23 J. 68 kg 174 cm	94	113	124	105
L.J. 25 J. 74 kg 185 cm	126	121	114	116
W.T. 27 J. 77 kg 185 cm	89	114	115	121
B.M. 29 J. 76 kg 185 cm	105	119	147	76
K.E. 41 J. 64 kg 171 cm	137	143	113	115
$\bar{X}$	113	129	121	121
S	19	14	12	20
VK %	17	11	10	17

Tab. 8 Aufstellung der Kreatinin-Clearances aller Probanden während der Cefsoludin-Testreihe.

4.6. Vergleich der einzelnen Testgruppen

Unter alleiniger Gabe von Cefoperazon konnte eine nicht signifikante AAP-Ausscheidung beobachtet werden. Im Vergleich dazu, zeigt die Kombination Cefoperazon-Tobramycin vom 1. bis zum letzten Versuchstag einen signifikanten AAP-Anstieg. Zur Beurteilung dieses Anstiegs kann man zusätzlich das AAP-Ausscheidungsverhalten unter alleiniger Tobramycin-Gabe (1 Dosis, 3 mg/kg/d) heranziehen (42). Vergleicht man diese Kurve mit der unter Gabe von Cefoperazon + Tobramycin, kann die auf die zweifache Menge erhöhte AAP-Elimination nicht allein auf den toxikologischen Effekt des Tobramycins zurückgeführt werden.

AAP-Aktivität am 4. Versuchstag:

1. Tobramycin (1 Dosis, 3 mg/kg/d)
   Mittelwert: 4000 mU/24 h
2. Tobramycin (2 x 1,5 mg/kg/d) +
   Cefoperazon (2 x 3 g/d)
   Mittelwert: 8400 mU/24 h

Als Ursache dieses Effektes kommen zwei mögliche Erklärungen in Betracht:

1. Das Antibiotikum Cefoperazon zeigt in Kombination mit Tobramycin eine synergetische nephrotoxische Wirkung.
2. Die Teilung der Tagesdosis von Tobramycin von 3 mg/kg/d auf 2 x 1,5 mg/kg/d bewirkt eine doppelte Enzymaktivität.

Vergleich Cefsoludin- mit Cefoperazon-Testreihe:

In der Cefsoludin-Testreihe verhielt sich die AAP-Elimination ungerichtet. Im Vergleich zu der fast linear

verlaufenden AAP-Ausscheidung der Cefoperazon-Testreihe (Abb.(1)), zeigte die AAP der Cefsoludin-Studie einen streng mit dem Harnvolumen korrelierten Kurvenverlauf.

Vergleich der Tagesprofile

1. Die AAP-Tagesprofilkurven (Abb. (3) und (4)) sowohl der Cefoperazon-Testreihe als auch der Cefoperazon-Furosemid-Testreihe unterscheiden sich nicht. Sie sind außer Schwankungen in den Standardabweichungen identisch.

2. Das Tagesprofil unter Cefoperazon (Abb. (1)) zeigt im Vergleich zu dem Tagesprofil von Cefoperazon + Tobramycin (Abb. (5)) einen Kurvenverlauf, der prinzipielle Ähnlichkeit erkennen läßt. Das Ausscheidungsverhalten während der Kombination ist aber für jedes Sammelintervall deutlich ausgeprägter. Sowohl die tägliche Basisausscheidung als auch die Streuung der Meßwerte um den jeweiligen Mittelwert, sind größenordnungsmäßig auf das dreifache erhöht.

4.7. Immunologische Ergebnisse

Eine Überwanderungselektrophorese wurde als qualitativer Test sowohl bei der Cefoperazon-, als auch bei der Cefoperazon-Tobramycin-Testreihe durchgeführt. Die immunologische Aufarbeitung der Harnkonzentrate erfolgte - wie auf Seite 19/20, 3.5. beschrieben - von zwei Probanden, die beide Versuchsreihen absolviert hatten. Die Urine dieser Personen zeigten über 15 Tage die durchschnittlich höchsten AAP-Aktivitäten innerhalb der Testgruppe. Von jeweils einem Probanden erhielt man so 15 immunologische Kontrollwerte, die nach spezifischer AAP-Färbung optisch nach der Breite der Präzipitationslinie beurteilt wurden. Die AAP war immunologisch bei allen Probanden ab einer Aktivität von 2,5 mU/ml nachzuweisen. Bei beiden Testreihen gewährleistete auch hier die spektrophotometrisch bestimmte AAP-Aktivität als sensitiver Nierengewebsparameter im 24-h-Urin eine sichere Aussage über die Höhe der Enzymausscheidung. Es korrespondierte dabei ohne Ausnahme die Breite der Präzipitationslinie des Antigen-Antikörper-Komplexes mit der kinetisch bestimmten AAP.

Da die Abscheidungsbanden relativ schmal waren, entschied man, keine aufwendigeren, qualitativen immunologischen Methoden anzuwenden, die im Prinzip keine weiteren Informationen geboten hätten.

Dieses Ergebnis bestätigt die Erfahrungen ähnlicher, früher durchgeführter immunologischer Kontrollversuche von Medikamentenstudien.

Eine Übersicht der Versuchsergebnisse zeigt Tabelle (9) und (10), wobei die Präzipitationsbanden in Relation zu der jeweiligen Ausprägung auf der Elektrophoresekammer eingezeichnet sind.

Ü B E R W A N D E R U N G S E L E K T R O P H O R E S E

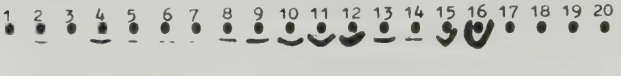
Problem: Auftrennung v. Urinkonz. 25x **Datum:** 31.03.81

System: **Laufzeit:** ca. 40 min

Färbung: A A P

Cefoperazon 2x 3g/d; Cefoperazon 2x 3g/d + Tobramycin 2x 1,5 mg kg/d

Antikörper



Antigen

- Präzipitationsmuster -

eingetragen 10 µl

ANTIKÖRPER (Art, vom...)	ANTIGEN (vom:)	AAP mU/ml
1 = PM Ziege v. Paula und	1 = Schulze, H. -1	1,77
2 = Bruni	2 = Schulze, H. 1	2,44
3 = Aufgearbeitet v. 22.02.78	3 = 2	3,46
4 = 1 : 10 verd. → 10 µl	4 = 3	3,13
5 =	5 = 4	1,31
6 =	6 = 5	2,92
7 =	7 = 6	2,14
8 =	8 = -1	2,60
9 =	9 = 1	3,06
10=	10 = 2	7,92
11=	11 = 3	8,50
12=	12 = 4	9,86
13=	13 = 5	6,84
14=	14 = 6	3,28
15=	15 = St. Pfleider 1,5%ig., 1 : 5 verd.	10 µl
16=	16 =	20 µl
17=	17 =	
18=	18 =	
19=	19 =	

Tab. 9 Überwanderungselektrophorese mit dem, in Relation zur Breite der angefärbten Abscheidungsbande dargestellten, Antibürstensaum-Antiserumkomplexes. Proband: S.H., 41 J., ♂

ÜBERWANDERUNGSELEKTROPHORESE

Problem: Auftrennung v. Urinkonz.,25x **Datum:** 31.03. 81

System: **Laufzeit:** ca. 40 min

Färbung: A A P

Cefoperazon 2x 3g/d ; Cefoperazor 2x 3g/d + Tobramycin 2x 1,5mg kg/d

Antikörper

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Antigen

- Präzipitationsmuster -

eingetragen 10 µl

ANTIKÖRPER (Art,vom...)	ANTIGEN (vom:)	AAP mm,ml
1 = PM Ziege v. Paula und	1 = Böttger, TH. -1	2,00
2 = Bruni	2 = Böttger, Th. 1	1,90
3 = Aufgearbeitet v. 22.02.78	3 = 2	2.59
4 = 1 § 10 verd. → 10 µl	4 = 3	2,30
5 =	5 = 4	4,21
6 =	6 = 5	2,30
7 =	7 = 6	4.73
8 =	8 = -1	2.28
9 =	9 = 1	2,93
10=	10 = 2	5,07
11=	11 = 3	9,07
12=	12 = 4	14,26
13=	13 = 5	8,08
14=	14 = 6	7,22
15=	15 =	
16=	16 = ST. Pfleider 1,5% ig., 1 : 5 verd. 10 µl	
17=	17 =	
18=	18 = 20 µl	
19=	19 =	

Tab. 10 Überwanderungselektrophorese mit dem, in Relation zur Breite der angefärbten Abscheidungsbande dargestellten, Antibürstensaum-Antiserumkomplexes. Proband: B.Th., 24 J.,♂

4.8. Ergebnisse der Ultrazentrifugation

Der methodische Vorgang zu dieser Untersuchung ist auf Seite 16/17 beschrieben. In den Tabellen (11/12/13) sind die Ergebnisse von 6 Probanden aufgelistet. Sie nahmen sowohl an der Cefoperazon-Studie als auch an der Cefoperazon-Tobramycin-Studie teil. Ein Proband zeigte im ersten Teil, ein anderer in beiden Teilen der Studien, keine meßbaren U-Sediments-Aktivitäten. Tabelle (14) spiegelt die Ergebnisse von 2 Probanden der Cefsoludin-Testreihe wieder.

4.8.1. Ergebnisse unter Gabe von Cefoperazon allein und in Kombination mit Tobramycin

Die AAP-Messungen der Vorzentrifugation bestätigten die Ergebnisse der AAP-Aktivitäten, die im Nativharn unmittelbar nach den Sammelperioden bestimmt wurden. Man beobachtete in der Regel bei den Urinproben, daß nach Ultrazentrifugation der größere Anteil der AAP-Aktivität im Zentrifugen-Überstand wiederzufinden ist.

Um sicher zu gehen, daß die Genauigkeit der Arbeitsmethode nicht prinzipiell in Frage zu stellen ist, wurde folgende Prüfung als Meßkontrolle durchgeführt: Als einfache Maßnahme wurde die Summe von Überstands- und Sedimentsaktivität gebildet und das Ergebnis prozentual als Abweichung zur Vorzentrifugationsaktivität ausgerechnet (siehe Tabelle (11) - (14) unter %*).

Die Tabellen (11/12/13) zeigen in den Spalten Ü + S und %*, daß mit einer durchschnittlich 10 %-igen Abweichung zur Vorzentrifugation in der Regel keine AAP-Aktivität verloren geht. Mit 10 % Abweichung sind auch die Toleranzgrenzen einer enzymatischen Methode

nicht überschritten, obwohl durch die Aufarbeitung mit zusätzlichen Fehlerquellen gerechnet werden muß. Die Kontrollen bestätigen, daß membrangebundene und gelöste AAP gemeinsam die Aktivität im Harn bestimmen.

B E U R T E I L U N G

Die Beobachtungen und Erfahrungen aus vielen Studien zeigen, daß mit zunehmender nephrotoxischer Wirkung des Pharmakons die AAP-Elimination im Nativharn ansteigt.
Im Vergleich findet man bei der membrangebundenen AAP im Ultrazentrifugen-Sediment keinen entsprechenden Anstieg. Der Blick auf die Werte der Tabellen (11) - (13) zeigt, daß das Verhältnis der AAP-Aktivität zwischen Sediment und Überstand von Proband zu Proband sehr großen Schwankungen unterliegt. Bei genauerer Betrachtung wird aber deutlich, daß nur dann die membrangebundenen Aktivitäten des Ultrazentrifugen-Sediments große Streuungen aufweisen, wenn die Messungen aus der Vorzentrifugation nicht eine Mindestaktivität von 3 mU/ml aufweisen.
Unterhalb dieser Grenze zeigen z. B. drei Probanden unabhängig von Medikamenten an Leerwerttagen schon sedimentsgebundene Aktivitäten von mehr als 70 %. Die Meßkontrollen zeigen, daß hierbei keine methodischen Fehler vorliegen.
Nimmt man nun diese prozentualen Anteile als Maßstab für die Sedimentsaktivitäten, läßt sich unter der eigentlichen Noxe keine veränderte Membranelimination feststellen.
Man kann also behaupten, daß das aus Urinen mit einer AAP-Aktivität von unter 3 mU/ml gewonnene Sediment keine Toxizitätsbeurteilung zuläßt, weil es die AAP-Dynamik der Nativharnaktivität nicht nachzeichnet.
Eine andere Interpretation der Meßwerte ergibt sich, wenn man den Bereich über 3 mU/ml untersucht. Diese Aktivitäten werden unter Kombination von Cefoperazon mit Tobramycin erreicht und hier zeigen die Ultrazentrifugen-Sedimente bei allen Pro-

banden die geringsten Streuungen zum Ultrazentrifugenüberstand. Außerdem werden die mechanisch getrennten AAP-Fraktionen fast verlustfrei zurückgewonnen. Das beweisen die Werte %* in den Tabellen (11) - (13). Diese Tatsache gewinnt an Bedeutung, wenn man bedenkt, daß im Nativharn die Meßwertstreuung bei toxikologisch verursachtem AAP-Anstieg eher zu- als abnimmt. Der Meßwert des Ultrazentrifugen-Sediments wird somit vertrauensvoller und aussagekräftiger. Betrachtet man also unter dem Kriterium einer möglichst hohen Basisausscheidung die Meßwerte der Ultrazentrifugation, bleiben allein die Tage 2, 3 und 4 der Studie Cefoperazon-Tobramycin (Tabelle (1) - (13)) für eine mögliche Auswertung übrig.
Jeweils von einem Proband läßt sich die über drei Tage mittlere membrangebundene Aktivität prozentual zum Zentrifugenüberstand errechnen.
Als Resultat ergeben sich von 5 Probanden folgende AAP-Sedimentsanteile:

Probanden:	B.T.	12 %
	S.F.	27 %
	Bö.T.	12 %
	K.W.	17 %
	W.T.	20 %

Zusammenfassend kann man sagen, daß in der Cefoperazon-Testreihe die AAP-Aktivitäten im Ultrazentrifugen-Sediment keine toxikologische Beurteilung erlauben. Erst eine höhere Enzymausscheidung, wie sie unter Gabe von Cefoperazon + Tobramycin auftritt, gestattet es, eine bessere oder auch genauere Aussage über die membrangebundenen AAP-Aktivitäten des Sediments zu machen.

D. h.: Erst ab einer gewissen Höhe der Basisausscheidung scheint es sinnvoll, eine Ultrazentrifugation durchzuführen.

Erläuterungen zur Tabelle 11 - 13

VZ: AAP-Aktivität nach Vorzentrifugation

Ü : AAP-Aktivität im Ultrazentrifugen - Überstand

S : AAP-Aktivität im Ultrazentrifugen - Sediment

S→Ü %: AAP-Aktivität-Anteil des Ultrazentrifugen - Sediments im prozentualen Verhältnis zum Utrazentrifugen - Überstand

Ü + S : AAP-Aktivität als Summe von Ultrazentrifugen - Überstand und Ultrazentrifugen - Sediment

%* : AAP-Aktivitäts-Abweichung in Prozent von Ü + S zur AAP-Aktivität der Vorzentrifugation (VZ)

ULTRAZENTRIFUGATION

		Proband B.T. 24J. 183 cm 70 kg							Proband K.W. 24J. 180 cm 76 kg					
Studie	Tag	VZ	Ü	S	% S→Ü	Ü+S	%*		VZ	Ü	S	% S→Ü	Ü+S	%*
Cefoperazon 2 x 3 g d	1	1,98	1,23	0,99	80	2,22	12		2,61	2,36	0,30	13	2,66	2
	1	1,52	1,09	0,83	76	1,92	26		2,43	1,76	0,33	19	2,09	14
	2	1,58	1,10	0,49	45	1,59	1		2,41	2,23	0,40	18	2,63	9
	3	1,77	1,26	0,79	63	2,05	16		2,61	2,49	0,28	11	2,77	6
	4	2,05	1,39	0,56	40	1,95	5		2,30	1,39	0,81	58	2,20	5
Cefoperazon 2 x 3 g d	1	2,49	1,81	0,22	12	2,03	19		2,12	1,35	1,23	90	2,58	22
	1	2,32	1,85	0,95	52	2,80	21		2,35	2,07	0,56	27	2,63	12
	2	5,27	5,17	0,55	11	5,72	9		3,14	2,59	0,96	37	3,55	13
Tobramycin 2 x1,5 mg/kg die	3	8,73	8,43	0,50	6	8,93	2		5,16	5,03	0,33	7	5,36	4
	4	9,90	9,24	1,67	18	10,91	10		5,11	4,76	0,38	8	5,14	0,5

Die Tabellen 11 - 13 zeigen von 6 Probanden AAP-Aktivitäten in mU/ml. Es sind jeweils die Ergebnisse der Ultrazentrifugationen zweier Probanden sowohl der Cefoperazon - Studie als auch der Cefoperazon - Tobramycin Studie gegenübergestellt.

Tabelle 12

ULTRAZENTRIFUGATION

		Proband W.T. 20J. 180 cm 65 kg							Proband B.D. 21J. 180 cm 72 kg					
Studie	Tag	VZ	U	S	S→U	U+S	%		VZ	U	S	S→U	U+S	%
Cefoperazon 2 x 3 g/d	1	2,13	1,30	-	-	-	-		2,69	2,39	--	--	-	--
	1	1,64	1,17	-	--	--	-		2,63	2,02	--	--	--	--
	2	1,87	0,99	0,34	35	1,33	40		2,25	1,26		-		
	3	2,20	1,44		-		-		2,86	1,37	--	--	--	--
	4	2,34	1,39	--	--	--	--		3,10	2,12	--	--	--	-
Cefoperazon 2 x 3 g/d + Tobramycin 2 x1,5 mg/kg die	1	1,77	1,50			-	-		2,04	1,47	--	-	--	
	1	2,04	1,61		--				2,03	1,37	--	-	--	--
	2	1,24	0,90	-		--	--		2,58	1,84		--	--	-
	3	2,84	2,98	0,24	8	3,22	13		7,21	5,93	-	--	--	
	4	4,22	3,51	1,10	31	4,61	9		10,24	7,61	-	--	--	-

Tabelle 13

ULTRAZENTRIFUGATION

		Proband B.T. 23J. 172 cm 72 kg							Proband S.F. 23J. 194 cm 73 kg					
Studie	Tag	VZ	U	S	S→U	U+S	%		VZ	U	S	S→U	U+S	%
Cefoperazon 2 x 3 g/d	1	1,96	1,94			-	--		2,07	0,96	-	--	-	-
	1	2,16	1,53		-	-			2,22	1,38		-	--	--
	2	2,20	1,54		--	--	--		2,21	1,20	1,57	130	2,77	25
	3	1,81	1,47	-		-	-		2,26	1,37	1,54	112	2,91	29
	4	1,92	1,36	-	-	-			2,00	1,31	0,67	51	1,98	1
Cefoperazon 2 x 3 g/d + Tobramycin 2 x1,5 mg/kg die	1	1,80	1,42						1,94	1,14	1,03	90	2,17	12
	1	2,97	2,29	0,04	2	2,33	22		3,07	2,01	1,28	63	3,29	7
	2	8,10	7,75	-					4,66	4,00	0,81	20	4,81	3
	3	9,45	9,04	0,51	6	9,55	1		6,60	6,00	1,31	22	7,31	11
	4	8,91	7,80	1,32	17	9,12	2		7,09	5,24	2,06	39	7,30	3

4.8.2. Ergenisse der Ultrazentrifugation unter Gabe von Cefsoludin

Aus den Erfahrungen der Cefoperazon-Ultrazentrifugation ergab sich für die Ultrazentrifugation als fortführende Untersuchungsmethode, daß grundsätzlich mit einer Membranausschwemmung gerechnet werden muß. Das Ultrazentrifugen-Sediment ist dabei in der Regel makroskopisch im Zentrifugenröhrchen nicht wahrzunehmen.

Es wurden deshalb systematisch von zwei repräsentativen Probanden die Urinproben aller Studientage ultrazentrifugiert. Es ergaben sich somit Verlaufs-Profile der membrangebundenen AAP-Aktivität, die Veränderungen in der Abstoßungs-Dynamik von Tubulusepithelien erkennen ließen.

Die Tabelle (14) gibt einen Überblick von den ermittelten Werten. Die Meßkontrollen (s. o. S. 55) ergeben im Mittel mit 4 % und 9 % Abweichung (Werte unter %*) im Vergleich mit der Vorzentrifugation eine gute Übereinstimmung. Ein methodischer Fehler ist somit ausgeschlossen.

Der Ultrazentrifugen-Überstand enthielt, wie bei der Cefoperazon-Ultrazentrifugation, den Hauptteil der Gesamt-AAP (entspricht der Aktivität im Vorzentrifugen-Urin).

Während der Studie zeigten, besonders im Hinblick eines medikamentösen Einflusses, die Ultrazentrifugen-Sediment-Aktivitäten beider Probanden keine Veränderung zu den Leerwerttagen. Es läßt sich lediglich feststellen, daß der eine Proband (L.J., 25 J) mit 18 % Membrananteil im Verhältnis zum zweiten Pro-

banden (S.G., 43 J.) mit 32 % Membrananteil (Durchschnittswerte von 7 Tagen), eine geringere Membranelimination aufweist.

Es ist im Nachhinein nicht zu ermitteln, ob diese Ausscheidungs-"Typen" vom Alter oder von anderen Faktoren her erklärt werden können.

ULTRAZENTRIFUGATION

		Proband L.J. 25J. 185 cm 74 kg							Proband S.G. 43 J: 194 cm 88 kg					
Studie	Tag	VZ	Ü	S	$\overset{\circ}{S \rightarrow Ü}$	Ü+S	%*		VZ	Ü	S	$\overset{\circ}{S \rightarrow Ü}$	Ü+S	%*
Cefsofudin 2 x 1 g d	2	2,16	1,54	0,69	32	2,23	3		4,02	3,10	1,01	25	4,11	2
	1	3,02	2,53	0,55	18	3,08	2		4,98	4,17	0,69	14	4,86	3
	1	2,69	2,46	0,22	9	2,68	3		3,37	2,58	1,22	36	3,80	13
	2	2,64	1,95	0,78	30	2,73	4		3,55	2,59	1,54	43	4,13	16
	3	1,91	1,72	0,17	10	1,89	9		2,99	2,36	0,93	31	3,29	10
	4	1,27	1,21	0,14	11	1,35	6		1,87	1,42	0,68	36	2,10	12
	5	2,12	1,77	0,37	17	2,14	1		3,85	2,92	1,40	36	4,32	12

Tab. 14

Erläuterungen zur Tab. 14

VZ: AAP-Aktivität nach Vorzentrifugation
Ü: AAP-Aktivität im Ultrazentrifugen-Überstand
S: AAP-Aktivität im Ultrazentrifugen-Sediment
S→Ü %: AAP-Aktivität-Anteil des Ultrazentrifugen-Sediments im prozentualen Verhältnis zum Ultrazentrifugen-Überstand
Ü + S: AAP-Aktivität als Summe von Ultrazentrifugen-Überstand und Ultrazentrifugen-Sediment
%*: AAP-Aktivitäts-Abweichung in Prozent von Ü + S zur AAP-Aktivität der Vorzentrifugation (VZ)

Applikationstage jeweils am 1., 2. und 3. Tag

5. DISKUSSION

Die Alanin-Amino-peptidase wurde in zahlreichen enzymhistochemischen Grundlagenforschungen als ein Bestandteil der tubulären Plasmamembran der Niere charakterisiert. Sie stellt das Hauptglycoprotein der Bürstensaummembran der menschlichen Niere dar (Molekulargewicht d. AAP: 157 000) (70). Durch ihre morphologisch bedingte Placierung in oberflächlichen Membranstrukturen ("knobs") ist das Enzym AAP zusammen mit der Bürstensaum Gamma-GT prädestiniert, einen toxikologisch verursachten tubulären membranösen Schaden in Form einer vermehrten Abstoßung und Ausschwemmung anzuzeigen (46/65/67). Zahlreiche Versuche und Studien bestätigten und bewiesen immer wieder, daß die AAP einen ausgezeichneten Gewebsparameter darstellt, um toxische Alterationen in der Zytomembranarchitektur schon während der Frühphase diagnostizieren zu können.

Parallel dazu zeigte sich, daß die Kreatinin-Clearance oder das Kreatinin im Serum als Parameter zur Nierentoxizitätsbeurteilung nicht befriedigen können. Sie zeigen gerade durch die Pharmaka gesetzten Schäden erst in der fortgeschrittenen Phase als Ausdruck einer manifesten morphologischen Veränderung an. Eine Erklärung dafür ist vermutlich, daß diese Parameter den Funktionszustand der Glomerula beschreiben, deren Zellen, durch ihre andersartige Stoffwechselleistung und Funktion, weniger empfindlich reagieren als die tubulären Zellen.

Aus den bisher durchgeführten Untersuchungen mit verschiedenen Pharmaka und deren Dosierung, die unter Mondorf et al. durchgeführt wurden, konnte in jedem

Fall gezeigt werden, daß die glomerulären Laborparameter zu einem Zeitpunkt unverändert blieben, an dem schon die AAP, als Leitenzym tubulären Gewebes, empfindlich auf Noxen reagierte. Somit ist der tubuläre Apparat eine Struktur der Niere, dem bei Untersuchungen zur Verträglichkeitsprüfung von Medikamenten mit Recht eine große pharmakologisch-toxikologische Bedeutung zukommt.

In dieser Studie wurde ebenfalls die AAP im Nativharn als Indikator zur Beurteilung einer Schädigung am proximalen Tubulus verwendet. Basis für die Bewertung dieses Versuchs ist, daß im Harn Nierengesunder regelmäßig eine Enzymaktivität durch Zellmauserungsvorgänge bestimmt werden kann. In einem großen Kollektiv nierengesunder Personen zeigte die AAP-Aktivität annähernd eine Normalverteilung, wobei eine große individuelle Konstanz in der 24-h-Enzymelimination nachzuweisen ist (41). Alle ermittelten AAP-Aktivitäten lassen sich durch spezifische immunologische Anti-Plasmamembran-Antikörper eindeutig verifizieren (39/69).

Alle Probanden dieser Studien zeigten Basisaktivitäten, die im Variationsbereich des großen Kollektives eingeordnet werden können. Somit sind eventuelle AAP-Änderungen unter Medikamentengabe als repräsentative Reaktion zu verstehen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auch bei einem großen Probandenkollektiv bestätigt würde.

In vielen Studien hat sich das auch in dieser Arbeit verwendete Probanden-Modell von Prof. A. W. Mondorf zur Testung der tubulären Nierenverträglichkeit von Pharmaka in verschiedenen klinischen Dosierungen bewährt. Das Bürstensaumprotein AAP erwies sich dabei

als besonders zuverlässiger Indikator. So wurden unter seiner Leitung alle alten und neuen Cephalosporine sowie alle auf dem Markt befindlichen Aminoglycoside nach einem einheitlichen Schema untersucht.

Cefoperazon-Testreihe

Cefoperazon zeigt, ähnlich dem Verhalten der meisten anderen Cephalosporine, keine AAP-Aktivitätssteigerung im 24-h-Urin. Unter dem gleichen Medikament konnte in einer parallelen Studie eine Gruppe von zehn Probanden in jeweils fünf "responder" und "non-responder" anhand der 24-h-AAP-Elimination eingeteilt werden. Die "responder"-Gruppe zeigte am ersten Applikationstag eine Sofortwirkung in Form eines AAP-Anstieges von 2800 mU/24 h auf 5000 mU/24 h. Nach weiteren Applikationen (2. + 3. Tag) fiel die AAP von dem am ersten Tag erreichten Maximum kontinuierlich bis zum Normalwert, der am 4. Tag erreicht wurde, ab. Bei den "non-respondern" wurden unveränderte Enzymeliminationen gefunden.

Eine ähnliche Einteilung in "responder" und "non-responder" konnte bei dem Cephalosporin C e p h a c e t r i l beobachtet werden, das ebenfalls unter Mondorf et al. (41) nach gleichem Untersuchungsmodell studiert wurde.

In der hier durchgeführten Medikamentenprüfung mit CEFOPERAZON ergab sich keine signifikante AAP-Aktivitätsänderung im 24-h-Urin. Das Kollektiv der Probanden läßt sich somit nicht weiter differenzieren.

Von allen zehn Versuchsteilnehmern wurde zur Klärung der Ausscheidungskinetik (auch im Hinblick der oben angeführten Gruppen-Bildung), ein AAP-Tagesprofil des ersten Versuchstages durchgeführt. Hier zeigt sich bei zwei Probanden (M.M. und S.A.) eine Sofortwirkung im ersten Zwei-Stunden-Sammelintervall nach Medikamentengabe in Form einer vermehrten AAP-Elimination pro Minute, die nicht durch die gleichbleibende Diurese erklärt werden kann (s. S. 28/29). Der weitere Tagesprofilverlauf der AAP-Enzymurie blieb, ähnlich dem der anderen acht Probanden, uncharakteristisch. Die folgenden Applikationen hatten bis zum Versuchsende keine AAP-Anstiege im 24-h-Sammelurin zur Folge.

Man kann somit diskutieren, ob nicht das Probandenkollektiv zu klein gewählt wurde, um eine richtungsweisende Aussage zu individuellen Reaktionsmustern des toxikologischen CEFOPERAZON-Effektes zu machen oder inwieweit homogene Kollektive (Alter, Nationalitäten, Sportler etc.) Variationsbreiten bestimmen. Wenn überhaupt ein geringer toxikologischer Effekt bei einigen Personen meßbar ist, so ist im Falle des Cefoperazon die hohe Eiweißbindung ein Faktor, der theoretisch die Kontaktzeit mit Membranen des proximalen Tubulus erhöhen könnte. Sicher ist, daß Cefoperazon nicht kumuliert, weshalb auch das Risiko einer Nierenschädigung in kontrollierbarem Ausmaße bleibt.

Als Anmerkung sei noch auf den pharmakokinetischen Vorteil der Zwei-Wege-Elimination des Cefoperazon hingewiesen, der eine Neuheit unter den Cephalosporinen darstellt. Er besteht 1. in einer renalen und 2. in einer biliären Ausscheidung, die stellvertretend vom Körper benutzt werden (22/33, S.6). Ob die-

als besonders zuverlässiger Indikator. So wurden unter seiner Leitung alle alten und neuen Cephalosporine sowie alle auf dem Markt befindlichen Aminoglycoside nach einem einheitlichen Schema untersucht.

Cefoperazon-Testreihe

Cefoperazon zeigt, ähnlich dem Verhalten der meisten anderen Cephalosporine, keine AAP-Aktivitätssteigerung im 24-h-Urin. Unter dem gleichen Medikament konnte in einer parallelen Studie eine Gruppe von zehn Probanden in jeweils fünf "responder" und "non-responder" anhand der 24-h-AAP-Elimination eingeteilt werden. Die "responder"-Gruppe zeigte am ersten Applikationstag eine Sofortwirkung in Form eines AAP-Anstieges von 2800 mU/24 h auf 5000 mU/24 h. Nach weiteren Applikationen (2. + 3. Tag) fiel die AAP von dem am ersten Tag erreichten Maximum kontinuierlich bis zum Normalwert, der am 4. Tag erreicht wurde, ab. Bei den "non-respondern" wurden unveränderte Enzymeliminationen gefunden.

Eine ähnliche Einteilung in "responder" und "non-responder" konnte bei dem Cephalosporin C e p h a c e t r i l beobachtet werden, das ebenfalls unter Mondorf et al. (41) nach gleichem Untersuchungsmodell studiert wurde.

In der hier durchgeführten Medikamentenprüfung mit CEFOPERAZON ergab sich keine signifikante AAP-Aktivitätsänderung im 24-h-Urin. Das Kollektiv der Probanden läßt sich somit nicht weiter differenzieren.

Von allen zehn Versuchsteilnehmern wurde zur Klärung der Ausscheidungskinetik (auch im Hinblick der oben angeführten Gruppen-Bildung), ein AAP-Tagesprofil des ersten Versuchstages durchgeführt. Hier zeigt sich bei zwei Probanden (M.M. und S.A.) eine Sofortwirkung im ersten Zwei-Stunden-Sammelintervall nach Medikamentengabe in Form einer vermehrten AAP-Elimination pro Minute, die nicht durch die gleichbleibende Diurese erklärt werden kann (s. S. 28/29). Der weitere Tagesprofilverlauf der AAP-Enzymurie blieb, ähnlich dem der anderen acht Probanden, uncharakteristisch. Die folgenden Applikationen hatten bis zum Versuchsende keine AAP-Anstiege im 24-h-Sammelurin zur Folge.

Man kann somit diskutieren, ob nicht das Probandenkollektiv zu klein gewählt wurde, um eine richtungsweisende Aussage zu individuellen Reaktionsmustern des toxikologischen CEFOPERAZON-Effektes zu machen oder inwieweit homogene Kollektive (Alter, Nationalitäten, Sportler etc.) Variationsbreiten bestimmen. Wenn überhaupt ein geringer toxikologischer Effekt bei einigen Personen meßbar ist, so ist im Falle des Cefoperazon die hohe Eiweißbindung ein Faktor, der theoretisch die Kontaktzeit mit Membranen des proximalen Tubulus erhöhen könnte. Sicher ist, daß Cefoperazon nicht kumuliert, weshalb auch das Risiko einer Nierenschädigung in kontrollierbarem Ausmaße bleibt.

Als Anmerkung sei noch auf den pharmakokinetischen Vorteil der Zwei-Wege-Elimination des Cefoperazon hingewiesen, der eine Neuheit unter den Cephalosporinen darstellt. Er besteht 1. in einer renalen und 2. in einer biliären Ausscheidung, die stellvertretend vom Körper benutzt werden (22/33, S.6). Ob die-

als besonders zuverlässiger Indikator. So wurden unter seiner Leitung alle alten und neuen Cephalosporine sowie alle auf dem Markt befindlichen Aminoglycoside nach einem einheitlichen Schema untersucht.

Cefoperazon-Testreihe

Cefoperazon zeigt, ähnlich dem Verhalten der meisten anderen Cephalosporine, keine AAP-Aktivitätssteigerung im 24-h-Urin. Unter dem gleichen Medikament konnte in einer parallelen Studie eine Gruppe von zehn Probanden in jeweils fünf "responder" und "non-responder" anhand der 24-h-AAP-Elimination eingeteilt werden. Die "responder"-Gruppe zeigte am ersten Applikationstag eine Sofortwirkung in Form eines AAP-Anstieges von 2800 mU/24 h auf 5000 mU/24 h. Nach weiteren Applikationen (2. + 3. Tag) fiel die AAP von dem am ersten Tag erreichten Maximum kontinuierlich bis zum Normalwert, der am 4. Tag erreicht wurde, ab. Bei den "non-respondern" wurden unveränderte Enzymeliminationen gefunden.

Eine ähnliche Einteilung in "responder" und "non-responder" konnte bei dem Cephalosporin C e p h a c e t r i l beobachtet werden, das ebenfalls unter Mondorf et al. (41) nach gleichem Untersuchungsmodell studiert wurde.

In der hier durchgeführten Medikamentenprüfung mit CEFOPERAZON ergab sich keine signifikante AAP-Aktivitätsänderung im 24-h-Urin. Das Kollektiv der Probanden läßt sich somit nicht weiter differenzieren.

Von allen zehn Versuchsteilnehmern wurde zur Klärung der Ausscheidungskinetik (auch im Hinblick der oben angeführten Gruppen-Bildung), ein AAP-Tagesprofil des ersten Versuchstages durchgeführt. Hier zeigt sich bei zwei Probanden (M.M. und S.A.) eine Sofortwirkung im ersten Zwei-Stunden-Sammelintervall nach Medikamentengabe in Form einer vermehrten AAP-Elimination pro Minute, die nicht durch die gleichbleibende Diurese erklärt werden kann (s. S. 28/29). Der weitere Tagesprofilverlauf der AAP-Enzymurie blieb, ähnlich dem der anderen acht Probanden, uncharakteristisch. Die folgenden Applikationen hatten bis zum Versuchsende keine AAP-Anstiege im 24-h-Sammelurin zur Folge.

Man kann somit diskutieren, ob nicht das Probandenkollektiv zu klein gewählt wurde, um eine richtungsweisende Aussage zu individuellen Reaktionsmustern des toxikologischen CEFOPERAZON-Effektes zu machen oder inwieweit homogene Kollektive (Alter, Nationalitäten, Sportler etc.) Variationsbreiten bestimmen. Wenn überhaupt ein geringer toxikologischer Effekt bei einigen Personen meßbar ist, so ist im Falle des Cefoperazon die hohe Eiweißbindung ein Faktor, der theoretisch die Kontaktzeit mit Membranen des proximalen Tubulus erhöhen könnte. Sicher ist, daß Cefoperazon nicht kumuliert, weshalb auch das Risiko einer Nierenschädigung in kontrollierbarem Ausmaße bleibt.

Als Anmerkung sei noch auf den pharmakokinetischen Vorteil der Zwei-Wege-Elimination des Cefoperazon hingewiesen, der eine Neuheit unter den Cephalosporinen darstellt. Er besteht 1. in einer renalen und 2. in einer biliären Ausscheidung, die stellvertretend vom Körper benutzt werden (22/33, S.6). Ob die-

als besonders zuverlässiger Indikator. So wurden unter seiner Leitung alle alten und neuen Cephalosporine sowie alle auf dem Markt befindlichen Aminoglycoside nach einem einheitlichen Schema untersucht.

Cefoperazon-Testreihe

Cefoperazon zeigt, ähnlich dem Verhalten der meisten anderen Cephalosporine, keine AAP-Aktivitätssteigerung im 24-h-Urin. Unter dem gleichen Medikament konnte in einer parallelen Studie eine Gruppe von zehn Probanden in jeweils fünf "responder" und "non-responder" anhand der 24-h-AAP-Elimination eingeteilt werden. Die "responder"-Gruppe zeigte am ersten Applikationstag eine Sofortwirkung in Form eines AAP-Anstieges von 2800 mU/24 h auf 5000 mU/24 h. Nach weiteren Applikationen (2. + 3. Tag) fiel die AAP von dem am ersten Tag erreichten Maximum kontinuierlich bis zum Normalwert, der am 4. Tag erreicht wurde, ab. Bei den "non-respondern" wurden unveränderte Enzymeliminationen gefunden.

Eine ähnliche Einteilung in "responder" und "non-responder" konnte bei dem Cephalosporin C e p h a c e t r i l beobachtet werden, das ebenfalls unter Mondorf et al. (41) nach gleichem Untersuchungsmodell studiert wurde.

In der hier durchgeführten Medikamentenprüfung mit CEFOPERAZON ergab sich keine signifikante AAP-Aktivitätsänderung im 24-h-Urin. Das Kollektiv der Probanden läßt sich somit nicht weiter differenzieren.

Von allen zehn Versuchsteilnehmern wurde zur Klärung der Ausscheidungskinetik (auch im Hinblick der oben angeführten Gruppen-Bildung), ein AAP-Tagesprofil des ersten Versuchstages durchgeführt. Hier zeigt sich bei zwei Probanden (M.M. und S.A.) eine Sofortwirkung im ersten Zwei-Stunden-Sammelintervall nach Medikamentengabe in Form einer vermehrten AAP-Elimination pro Minute, die nicht durch die gleichbleibende Diurese erklärt werden kann (s. S. 28/29). Der weitere Tagesprofilverlauf der AAP-Enzymurie blieb, ähnlich dem der anderen acht Probanden, uncharakteristisch. Die folgenden Applikationen hatten bis zum Versuchsende keine AAP-Anstiege im 24-h-Sammelurin zur Folge.

Man kann somit diskutieren, ob nicht das Probandenkollektiv zu klein gewählt wurde, um eine richtungsweisende Aussage zu individuellen Reaktionsmustern des toxikologischen CEFOPERAZON-Effektes zu machen oder inwieweit homogene Kollektive (Alter, Nationalitäten, Sportler etc.) Variationsbreiten bestimmen. Wenn überhaupt ein geringer toxikologischer Effekt bei einigen Personen meßbar ist, so ist im Falle des Cefoperazon die hohe Eiweißbindung ein Faktor, der theoretisch die Kontaktzeit mit Membranen des proximalen Tubulus erhöhen könnte. Sicher ist, daß Cefoperazon nicht kumuliert, weshalb auch das Risiko einer Nierenschädigung in kontrollierbarem Ausmaße bleibt.

Als Anmerkung sei noch auf den pharmakokinetischen Vorteil der Zwei-Wege-Elimination des Cefoperazon hingewiesen, der eine Neuheit unter den Cephalosporinen darstellt. Er besteht 1. in einer renalen und 2. in einer biliären Ausscheidung, die stellvertretend vom Körper benutzt werden (22/33, S.6). Ob die-

als besonders zuverlässiger Indikator. So wurden unter seiner Leitung alle alten und neuen Cephalosporine sowie alle auf dem Markt befindlichen Aminoglycoside nach einem einheitlichen Schema untersucht.

Cefoperazon-Testreihe

Cefoperazon zeigt, ähnlich dem Verhalten der meisten anderen Cephalosporine, keine AAP-Aktivitätssteigerung im 24-h-Urin. Unter dem gleichen Medikament konnte in einer parallelen Studie eine Gruppe von zehn Probanden in jeweils fünf "responder" und "non-responder" anhand der 24-h-AAP-Elimination eingeteilt werden. Die "responder"-Gruppe zeigte am ersten Applikationstag eine Sofortwirkung in Form eines AAP-Anstieges von 2800 mU/24 h auf 5000 mU/24 h. Nach weiteren Applikationen (2. + 3. Tag) fiel die AAP von dem am ersten Tag erreichten Maximum kontinuierlich bis zum Normalwert, der am 4. Tag erreicht wurde, ab. Bei den "non-respondern" wurden unveränderte Enzymeliminationen gefunden.

Eine ähnliche Einteilung in "responder" und "non-responder" konnte bei dem Cephalosporin C e p h a c e t r i l beobachtet werden, das ebenfalls unter Mondorf et al. (41) nach gleichem Untersuchungsmodell studiert wurde.

In der hier durchgeführten Medikamentenprüfung mit CEFOPERAZON ergab sich keine signifikante AAP-Aktivitätsänderung im 24-h-Urin. Das Kollektiv der Probanden läßt sich somit nicht weiter differenzieren.

Von allen zehn Versuchsteilnehmern wurde zur Klärung der Ausscheidungskinetik (auch im Hinblick der oben angeführten Gruppen-Bildung), ein AAP-Tagesprofil des ersten Versuchstages durchgeführt. Hier zeigt sich bei zwei Probanden (M.M. und S.A.) eine Sofortwirkung im ersten Zwei-Stunden-Sammelintervall nach Medikamentengabe in Form einer vermehrten AAP-Elimination pro Minute, die nicht durch die gleichbleibende Diurese erklärt werden kann (s. S. 28/29). Der weitere Tagesprofilverlauf der AAP-Enzymurie blieb, ähnlich dem der anderen acht Probanden, uncharakteristisch. Die folgenden Applikationen hatten bis zum Versuchsende keine AAP-Anstiege im 24-h-Sammelurin zur Folge.

Man kann somit diskutieren, ob nicht das Probandenkollektiv zu klein gewählt wurde, um eine richtungsweisende Aussage zu individuellen Reaktionsmustern des toxikologischen CEFOPERAZON-Effektes zu machen oder inwieweit homogene Kollektive (Alter, Nationalitäten, Sportler etc.) Variationsbreiten bestimmen. Wenn überhaupt ein geringer toxikologischer Effekt bei einigen Personen meßbar ist, so ist im Falle des Cefoperazon die hohe Eiweißbindung ein Faktor, der theoretisch die Kontaktzeit mit Membranen des proximalen Tubulus erhöhen könnte. Sicher ist, daß Cefoperazon nicht kumuliert, weshalb auch das Risiko einer Nierenschädigung in kontrollierbarem Ausmaße bleibt.

Als Anmerkung sei noch auf den pharmakokinetischen Vorteil der Zwei-Wege-Elimination des Cefoperazon hingewiesen, der eine Neuheit unter den Cephalosporinen darstellt. Er besteht 1. in einer renalen und 2. in einer biliären Ausscheidung, die stellvertretend vom Körper benutzt werden (22/33, S.6). Ob die-

se alternativen Eliminationswege tatsächlich Vorteile in der Verträglichkeit bergen, läßt sich bis jetzt nicht mit endgültiger Sicherheit behaupten.

Eine andere Prüfung des Antibiotikums Cefoperazon sollte sicherstellen, daß die an Cephaloridin in Kombination mit Furosemid beobachtete gesteigerte tubulotoxische Potenz (13), nicht auch Cefoperazon besitzen könnte. An vier Probanden konnte in dieser Arbeit bewiesen werden, daß unter einer kurzfristigen forcierten Diurese mit Furosemid in Kombination mit Cefoperazon keine Toxizitätssteigerung zu befürchten ist.

Cefoperazon-Tobramycin-Testreihe

Aufgrund der nicht-signifikanten AAP-Aktivitätsänderung unter Gabe von Cefoperazon, gleibleibender renaler Funktion mit unveränderter Diurese sowie der AAP-Aktivität, die bei allen Probanden am 4. Versuchstag auf normalem Niveau stabilisiert war, konnten alle Probanden im Cross-over-Modell an der Studie Cefoperazon mit Tobramycin ohne Einschränkung teilnehmen.

Unter kombinierter Applikation zeigte sich ein für die Tobramycin-Dosierung von 2 x 1,5 mg/kg/d + Cefoperazon 2 x 3 g/d ein kontinuierlicher, aber ungewöhnlich hoher Anstieg, der am 4. Tag seinen Gipfelpunkt erreichte.

Eine ähnliche Untersuchung mit Mono-Applikation von Tobramycin in der Dosierung 1 x 3 mg/kg/d zeigte im Vergleich des 4. Tages Aktivitätssteigerungen bis

4000 mU/24 h (Kollektiv: 15, ♂ + ♀) (42). Ein rein männliches Probandenkollektiv (n = 6) zeigte dagegen am 4. Tag durchschnittliche AAP-Aktivitäten von ca. 6500 mU/24 h (47). In dieser Studie wurde unter Gabe von Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d eine mittlere AAP-Aktivität von ca. 8400 mU/24 h bestimmt.

Es kommen als Erklärung dieses gesteigerten, tubulotoxischen Effektes zwei Möglichkeiten in Betracht:

1.) Eine parallele,nach gleichem Muster durchgeführte Probandenstudie von Prof. Mondorf und Jakob, H., untersuchte die Auswirkungen einer gleichen Dosis Aminoglycoside (Tobramycin, Netilimicin) als einmalige Applikation und jeweils in halbierter, zweimaliger Applikation im Hinblick auf eine tubuläre Schädigung. Man konnte zeigen, daß die Tubulotoxizität nicht von der absoluten Dosis (hier: 6 mg/kg/d) abhängig ist, sondern von der Applikationsfrequenz. Die geteilte Dosis ist hauptverantwortlich dafür, daß durch wiederholte Medikamentenanflutungen im Ultrafiltrat die tubulären Zellen vermutlich eine quantitativ größere Menge an schädigendem Agens aufnehmen. Die AAP-Aktivität als Indikator der Reaktion steigt in der angeführten Studie unter Tobramycin bei 1 x 6 mg/kg/d auf 8000 mU/24 h an. Die geteilte Dosis bewirkt aber Enzymaktivitäten von 15 000 mU/24 h. Dieser Effekt wurde bei zwei Aminoglycosiden (Tobramycin und Netilimicin) in geringer unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen.

   Nach Kunin (28) und Mitarbeitern ist die unterschiedliche Affinität des Aminoglycosides zum Nierengewebe ein Kriterium für ihre Toxizität. Darüberhinaus spielen die tubulären Zellmembran-

Transportmechanismen für diese Antibiotika eine Rolle, da durch sie maßgeblich die Kumulationsgeschwindigkeit beeinflußt wird (84/85).

An Ratten konnte Sack et al. (61) anhand des Parameters der Zellexkretion vom proximalen Tubulus für verschiedene Aminoglycoside (einmalige Dosen) differente Kumulation und Toxizität nachweisen, die während der Applikationen stetig, in unterschiedlichem Maße, zunahm.

Für die Autoren geht die pathophysiologische Wirkung allein von dem nicht eliminierten Anteil des Aminoglycosides aus (Tobramycin wird innerhalb von 8 Std. zu 85 % ausgeschieden). Eine Fraktion gelangt während der renalen Ausscheidung in die Lysosomen der Tubuluszellen und wird dort angereichert (70). Die Aufnahme in die Zellen erfolgt dabei durch endozytotischen Transport, der eine Sättigungskapazität aufweist (6). Dies bedeutet, daß lediglich nicht näher definierbare Aminoglycosid-Portionen in einem Zeitintervall aufgenommen werden können. Eine hohe Serum-Dosis der Aminoglycoside gelangt also nur bedingt ins Zellinnere, da die Transportwege limitiert sind. Der Rücktransport wird durch chemische Veränderungen im Zellinnern verhindert (70).

Ergänzend dazu berichtet Schentag et al. in einer pharmakologischen Untersuchung über Tobramycin, die die Entstehung des toxischen Schädigungsprozesses veranschaulicht. Er unterscheidet in einem Zwei-Kompartement-Modell einmal zwischen kurzer Serumhalbwertzeit (wenige Stunden) und langer Gewebehalbwertzeit (100 Stunden) (63). Die lange Verweildauer im Zellinnern fördert somit die Ku-

mulation und erhöht die Toxizität am tubulären Nierengewebe.

Eine tierexperimentelle Studie konnte die oben angeführten Schädigungsmechanismen bestätigen (58). An Hunden wurde hier bewiesen, daß nicht die absolute Konzentration des Aminoglycosides im Serum für die Tubulotoxizität entscheidend ist, sondern die Applikationsfrequenz. Ein Maximum an Schädigung wurde durch häufiges Anfluten mit nachfolgender portionsweiser Aufnahme und Kumulation am Nierengewebe erreicht.

Die besondere Affinität, der endozytotische Transprotmechanismus und die lange Gewebehalbwertzeit erklären so die von vielen Autoren beobachtete Latenzzeit, die zwischen Applikation und toxischer Veränderung vergeht. Erst eine Überladung der Tubuluszelle mit Aminoglycosid bedeutet den funktionellen Tod mit nachfolgender Abschilferung ins Tubuluslumen.

Mondorf et al. konnte vielfach mit Hilfe von AAP-Kinetiken über 24 Stunden an gesunden Personen zeigen, daß unter dem Einfluß der Aminoglycoside die Ausschwemmung von Zellmembranteilen mit AAP-Maxima-peaks erfolgt. Daraus kann man unter Einbeziehung der oben angeführten Forschungsergebnisse ableiten, daß die Zellschädigung synchron viele Zellen erfaßt. Diese kumulative und parallele Schädigung ruft somit im Laufe der Applikationen zu bestimmten Zeitpunkten Maxima in der AAP-Elimination hervor.

In dieser Arbeit wurden anhand einer Kinetik vom 3. Applikationstag die Maxima-peaks in der Zeit

von 8°° bis 12°° bestimmt. Unter diesen Gesichtspunkten läßt sich jetzt durchaus die in dieser Studie gefundenen AAP-Erhöhungen bei gleichzeitiger Tobramycin- und Cefoperazon-Gabe erklären. Die zeitliche Aufteilung der Aminoglycosid-Applikation bedeutet nämlich, daß die Tubuluszellen jedes Mal eine große Kapazität zum Transport zur Verfügung haben, da sich in der Zeit zwischen den Gaben die Sättigung des Transportsystems zurückbilden kann. Somit bewirkt die Limitierung der Aminoglycosid-Aufnahme bei einmaliger, aber doppelt so hoher Dosis, eine geringere intrazelluläre Kumulation.

2.) Als zweite Erklärungsmöglichkeit für den AAP-Anstieg in der Kombination der Antibiotika, kommt die toxisch-additive Wirkung des Cefoperazon in Betracht. Diese additive Nierenschädigung am proximalen Tubulus wurde in bisherigen toxikologischen Studien unter Mondorf et al. bei Kombinationen von Aminoglycosiden mit Cephalosporinen (noch) nicht beobachtet. Die AAP-Histurie konnte bezeichnenderweise immer dem Aminoglycosid-Anteil zugeschrieben werden.

Im Falle des in dieser Studie verwendeten Applikationsschemas von Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d liegen zum Vergleich zwei weitere, prinzipiell ähnliche Studien, unter der Leitung von Prof. Mondorf vor.

Die Ergebnisse der AAP-Ausscheidung ergaben bei der Kombination Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d plus MOXALACTAM 4 g, und Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d plus CEFOTAXIM 2 x 3 g, vergleichbare Histurien mit nur geringen quantitativen Abweichungen. Der

Austausch der Cephalosporine bewirkt nach den bis jetzt gesammelten Erfahrungen keine signifikante Änderung der AAP-Enzymurie. Es ist somit sehr wahrscheinlich, daß die Nephrotoxizität am proximalen Tubulus von Tobramycin 2 x 1,5 mg/kg/d plus CEFOPERAZON 2 x 3 g - die sich im gleichen Rahmen befindet - in der Hauptsache ein Effekt des Aminoglycosids Tobramycin ist.

Der Cephalosporin-Anteil spielt also dabei eine unbedeutende Rolle, der mit dem Enzym Alanin-Aminopeptidase nicht weiter differenziert werden kann.

Cefsoludin-Testreihe

Die Cefsoludin-Studie ergab unter Medikamentengabe im 24-h-Urin keine gerichtete AAP-Ausscheidungsänderung. Man erhielt eine streng an die Diurese gebundene AAP-Enzymurie, die auch im Sammelurin der Nachperiode keine Abweichung zu Normalbefunden zeigte.

Die gesteigerte Tubulotoxizität des Cefsoludin, die in einem tierexperimentellen Modell im Vergleich zu dem bekannten Cephaloridin beobachtet wurde (10), kann aufgrund dieser Studie beim Menschen nicht bestätigt werden. Cephaloridin selbst wurde in einer anderen Studie unter Mondorf et al. untersucht. Es wurden keine besonderen tubulotoxischen Effekte beschrieben, die sich von anderen Cephalosporinen grundsätzlich unterscheiden.

Auch das Cefsoludin bestätigt die Erwartung, daß die Cephalosporin-Gruppe hinsichtlich der Nierenverträglichkeit relativ homogen zu sein scheint. Für Cefsoludin fanden sich keine Hinweise für eine Membranalteration oder Läsion (s. Ultrazentrifugation S. 71-74).

Aus diesen Ergebnissen muß man den Schluß ziehen, daß weiterhin Laborexperimente zur Prüfung der Tubulotoxizität an niederen Säugetieren kritisch beurteilt werden müssen. Diese Forderung scheint im Hinblick auf die zwischen den einzelnen Tierspezies beobachteten, unterschiedlichen Reaktionen bei gleichen Noxen berechtigt (81).

Die endgültige Entscheidung über den unbedenklichen Einsatz eines neuen Medikamentes fällt somit nach spezieller Prüfung am Menschen.

Ultrazentrifugationen

Unter 4.8.1. wurde auf Seite (54 - 58) die Ergebnisse der Ultrazentrifugationen festgehalten und bewertet. Für die in dieser Arbeit durchgeführten Studien ergab sich, daß prinzipiell bei jeder AAP-Aktivität (also auch im Normalbereich) im Nativharn ein Sediment erwartet werden kann. Die Problematik besteht nun darin, daß man im Bereich einer AAP-Aktivität von unter 3 mU/min sehr variable Sediments- und somit membrangebundene Aktivitäten mißt, die keine dynamische Beziehung zu der in Lösung befindlichen AAP-Aktivitäten aufweist. Die Ultrazentrifugen-Aktivitäten lassen sich unterhalb dieser Grenze mit der AAP als zuverlässigen Gewebsparameter toxikologisch verursachter Prozesse, nicht in Einklang bringen. Erst ab 3 mU/min (oder einer noch höheren Grenze?) haben (nicht näher bekannte) mutmaßliche "Störfaktoren", die sich bei kleinen Enzymmengen in Form von enormen Streuungen bemerkbar machen, einen geringeren Einfluß. Dieser Sachverhalt läßt sich an weitgehender verlustfreier Rückgewinnung der fraktionierten AAP

in der Summe von AAP-Überstands- und AAP-Sedimentsanteil sowie schrumpfender Streuungen zwischen den individuellen Schwankungen vermutlich beweisen (s. S.(57)).

Aus vielfältigen Erfahrungen mit der AAP-Ausscheidung unter verschiedensten Voraussetzungen formuliert Prof. A. W. Mondorf graduelle Phasen der Zelltoxizität. Mit der Auftrennung der AAP-Aktivitäten im Harn mittels Ultrazentrifugation ergab sich eine zusätzliche Methode zum Nachweis erhöhter Tubulotoxizität. Es werden zwei Typen von Enzymurieen unterschieden.

Graduelle Phasen der Zelltoxizität

Typ I - Enzymurie

Erhöhte AAP-Elimination im Harn o h n e gesteigerte Ausscheidung von Membranfragmenten mit AAP-Aktivität nach Ultrazentrifugation.

A l t e r a t i o n

Typ II - Enzymurie

Erhöhte AAP-Elimination im Harn m i t gesteigerter Ausscheidung von Membranfragmenten mit AAP-Aktivität nach Ultrazentrifugation.

L ä s i o n

Die AAP-Enzymurie m i t gesteigertem Membranfragmentanteil deutet dabei auf eine besondere Medikamententoxizität hin, die Ausdruck einer tiefgreifenden Veränderung in den Zellstoffwechsel sowie der Membran-

integrität und letztendlich auch des Zellgenerationswechsels darstellt.

Unter diesen Bewertungsmaßstäben kann sowohl für die Cefoperazon-Studie, die Cefoperazon-Tobramycin-Studie als auch für die Cefsoludin-Studie eine Typ-I-Enzymurie angenommen werden, da eine gesteigerte Membranfragment-Ausscheidung mit AAP-Aktivität nicht beobachtet werden konnte.

Dies scheint auch der Grund dafür zu sein, weshalb einerseits ein von der Medikamentendosis abhängiger AAP-Anstieg im Nativharn besteht, andererseits aber eine parallele Abhängigkeit der AAP-Aktivität des Ultrazentrifugen-Sediments nicht verifizierbar ist. Eine Dosiswirkungsbeziehung zwischen dem Ultrazentrifugen-Sediments-Anteil und AAP-Anstieg im Nativharn konnte deshalb nicht festgestellt werden.

Man weiß aus Erfahrung mit dem stark-tubulotoxischen Zytostatikum cis-Platin, daß der "freie" und "gebundene" AAP-Anteil (gebunden = Membrananteil) durchaus direkte Beziehung zueinander aufweisen und beide Faktoren wichtigen Aufschluß über das Ausmaß einer Nierenschädigung geben (34).

Die Vermutung liegt deshalb nahe, daß die Tubulotoxizität für dieses Probanden-Modell und der hier untersuchten Medikamente relativ gering bleibt. Dies bedeutet aber nicht, daß sich unter dem Kumulationseffekt der Aminoglycoside - auch in Kombination mit Cephalosporinen - bei Langzeittherapie doch eine Typ-II-Enzymurie entwickeln könnte.

Die AAP im Nativharn bleibt somit für Probandenstudien weiterhin ein hervorragender Gewebsparameter.

der im Vorfeld von sich anbahnenden Schäden am proximalen Tubulus eine Aussage nach toxikologischen Gesichtspunkten erlaubt.

Die Ultrazentrifugation dagegen gewinnt als erweiterte Nachweismethode dann eine erhebliche Bedeutung, wenn vermehrt Zelluntergänge stattfinden, die Ausdruck einer drohenden tubulären Nekrose sein können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In drei getrennten Studien mit jeweils 10 gesunden männlichen Probanden wurden die pseudomonas-spezifischen Antibiotika CEFOPERAZON (2x3 g), CEFSOLUDIN (2x3 g) sowie die Kombination von CEFOPERAZON (2x3 g) mit TOBRAMYCIN (2x1,5 mg/kg/d) in einem standardisierten Probandenmodell auf ihre nephrotoxische Potenz hin untersucht.
Es wurde dazu die Alanin-Amino-peptidase als Gewebsparameter des proximalen Tubulus im 24-h-Urin sowie in den Fraktionen nach Auftrennung durch Ultrazentrifugation bestimmt.
Die AAP-Ausscheidung nach Cefoperazon- und Cefsoludin-Gabe zeigte dabei keine signifikante Änderung im Vergleich zur Leerwertausscheidung. Die Kombination von Cefoperazon und Tobramycin ergab vom ersten Tag an eine signifikant erhöhte AAP-Elimination, die im wesentlichen ein Effekt der Tagesdosisaufteilung des Aminoglycosids zu zwei Portionen war.
Anhand des Tagesprofils des 1. Tages der Cefoperazon-Studie konnte bei zwei Probanden eine Sofortwirkung im ersten Sammelintervall nach Medikamentengabe beobachtet werden.
Im Vergleich dazu zeigte das Tagesprofil des 3. Tages der Cefoperazon-Tobramycin-Kombination bei allen Probanden in sämtlichen Sammelintervallen eine dreimal so hohe AAP-Aktivität mit deutlichen AAP-maxima-peaks im ersten Sammelintervall nach Medikamentengabe.
Die Ultrazentrifugationen ergaben für alle drei Studien eine AAP-Elimination ohne gesteigerten Membranfragmentanteil.
Rückschlüsse auf einen dynamischen Zusammenhang zwischen AAP im Urin und AAP im Ultrazentrifugen-Sediment konnte bei geringer AAP-Ausscheidung (nach Cefoperazon- und Cefsoludin-Gabe) nicht hergestellt werden.
Unter dem Einsatz von Cefoperazon und Tobramycin stabilisierte sich das Verhältnis zwischen AAP im Harn und AAP im Ultrazentrifugen-Sediment.
Es ergibt sich daraus kein Hinweis für eine Membranintegritätsstörung.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Acar, J. F., Kitzis, M. D.: Clinical Implications of the microbiological Pharmacokinetic properies of Cefoperazone.
Infection 9, Suppl.1 17 - 23 (1981)

2 Ahrens, T.: Die Behandlung von Pseudomonasinfektionen mit Cefsoludin - Vorläufige Ergebnisse einer klinischen Prüfung in Europa.
Krankenhausarzt 54 567 - 570 (1981)

3 Barza, M., Pinn, V., Tanguay, P., Murray, T.: Nephrotoxicity of newer cephalosporins and aminoglycosides alone and in combination in a rat model.
J. Antimicrob. Chemotherap. 4. Suppl. A. (1978) 59

4 Baylis, C., Rennke, H. R., Brenner, B. M.: Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration, associated with gentamicin administration.
Kidney Int. 12 (1977) 344 - 353

5 Bendush, C. L., Weber, R.: Tobramycin Sulfate: A summara of worldwide experience from clinical trials.
T. Journal of Infec. Dis. Vol. 134, Suppl. (Aug. 1976)

6 Bennet, W. M., Elliott, W. C., Gilbert, D.n., Houghton, D. c.: Modification of the time course and severity of experimental aminoglycoside nephrotoxicity.
Nephrotoxicity, Ototoxicity of Drugs. Ed. J. P. Fillastre. Editions INSERM, Publications de L'Université de Rouen: 79 - 93, 1982

7 Bobrow, S. N., Jaffe, E. and Yound, R. C.: Anuria and Acute Tubular Necrosis Associated with Gentamycin and Cephalothin.
J. Amer. Med. Ass. 222, 1546 - 1547 (1972)

8 Burchardt, U., Haschen, R. J., Krosch, H.: Clinical usefullness of enzyme determinations in urine.
Curr. Probl. Clin. Biochem. 9, 106 (1979)

9 Burchardt, U., Krosch, H., Müller, G. Haschen R. J.: Changes of urinary enzyme excretion after drug application. Curr. Probl. Clin. Biochem. 9, 183 (1979)

10 Burmann, G., Mertens, G., Schulz, E., Sack, K.: Cefsoludin: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Nephrotoxizität. Infection 9 Nr. 5 (1981)

11 Carling, P. C., Indelson, B. A., Casano, A. A., Alexander, E. A., McCabe, W. R.: Nephrotoxicity associated with cephalothin administration. Arch. intern. Med. 135 (1975) 797 - 801

12 De Rosa, F., Buoncristiani, U., Capitanucci, P., Frongillo, R. F.: Tobramycin: Toxicological and Pharmacological studies in animals and pharmacokinetic resarch inpatients with varying degrees of renal imparment. J. Int. Med. Res., Vol. 2, No. 2, p 100 (1974)

13 Doods, M. G., Food, R. D.: Enhancement by potent diuretics of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. Br. J. Pharmac. 40 227 - 236 (1970)

14 Eli Lilly GmbH, Gernebcin, Tobramycinsulfat, 3. überarbeitete Auflage

15 Fillastre, J. C., Laumonier, R., Humbert, G., Dubois, D., Metaver, J., Delpech, A., Leroy, J., Rober, M.: Acute renal failure associated with combined gentamycin and cephalothin therapy. Brit. med. J. 1973/2 396

16 Füllhaas, H., Imhof, P. R., Vischer, W. A.,: Clinical Pharmacology of CGP 7174/E as Compared to Carbenicillin In: W. Siegenthaler, R. Lüthy Current Chemotherapy, Proc. 10th internat. Congr. Chemother., Zürich, 18. - 23. Sept. 1977, S. 848 - 851

17 Gilbert, D. N., Plamp, C., Starr, P., Bennett, W. M., Houghton, D. C., Prter, G.: Comparative nephrotoxicita of gentamicin and tobramycin in rats. Antimicrob Agents Chemother. 13, 34 - 40 (1978)

18 Grünenthal GmbH: Pseudocef, Pseudomonasspezifisches Antibiotikum aus der Klasse der Cephalosporine

19 Haschen, R. J.: Alanin-Aminopeptidasen, Biochemie, und diagnostische Bedeutung. Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg (1972/4)

20 Haschen, R. J.: Urinary enzyme patterns in renal disease.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 12 264 (1974)

21 Helm, E. B., Shah, P. M., Stille, W.: Klinische Erfahrungen mit Cefsoludin.
Krankenhausarzt 54 574 - 577 (1981)

22 Höffler, D., Koeppe, P., Piper, C.: The pharmacokinetics of Cefoperazone in normal and impaired renal function.
Infection 9 Suppl. 1 24 - 29 (1981)

23 Kayser, F. H., Huf, E., Homberger, F.: The Mikrobiologie of Cefoperazon.
Infection 9 Suppl. 1 6 - 12 (1981)

24 Klastersky, J., Hensgen, C., Henri, A., Daneau, D.: Comperative clinical study of tobramycin and gentamicin.
Antimicrob. Agents Chemother. 5 133 (1974)

25 Kleinknecht, D., D. Ganeval, D. Droz.: Acute renal failure after high doses of gentamicin an cephalothin.
Lancet 1973/I, 1129

26 Knothe, H.: Die antimikrobielle Aktivität von Gentamicin, Sisomicin und Tobramycin.
Infection 4, Suppl. 4 294 - 299 (1976)

27 Knothe, H., Dette, G. A.: J. Antimicrob. Agents Chemotherap. 8,
Suppl. B: 33 - 41 1981

28 Kunin, C. M., Craig, W. A., Kornguth, M., Monson, R.: Influence of binding of the pharmacologic activity of antibiotics.
Ann. NY Acad. Science 226, 214 - 224 (1973)

29 Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Lehrbuch d. Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York,
9. Aufl., 7 (1981)

30 Linton, A. L., Bailey, R., Turnbull, D. J.: Realtiv nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in an animal model.
C. M. A. Journal 107, (1972) 414 - 416

31 Lode, H., Kemmerich, B., Koeppe, P., Belgega, D., Jondroschek, H.: Comparative pharmacokinetics of cefoperazone and cefotaxim.
Clin. Therap. 3, 80 - 88 (1980)

32 Marget, W., Ross, G.: Das Arsenal der Cephalosporine. Münch. Med. Wochenschrift 123 Nr. 45, 1689 - 1692 (1981)

33 Marti, M. C., Farquet, C., Fabre, J., Rudhardt, M.: Pharmacokinetics and bilary excretion of Cefoperazon in patients with bile duct drainage. Infection 9 Suppl. 1, 34 - 36 (1981)

34 Mitrou, P. S., Mondorf, A. W.: Cis-Platinium Nephrotoxzität: Effekt auf die proximalen Nierentubuli gemessen an der Ausscheidung der Alanin-Aminopeptidase (AAP) im Urin. Cis-Platin-Symposium Frankfurt.
Ed. S. Seeber, C. G. Schmidt, G. Nagel, W. Achterrath, S. Karger, Basel: 34 - 44, 1980

35 Mondorf, A. W., Carpenter, C. B., Scherberich, J. E., Merill, J.: Brush border proteins in urine after human kidney transplantation and acute renal failure.
V. Intern. Congr. Nephrol. (Mexiko) 1972

36 Mondorf, A. W., Kinne, R., Scherberich, J. E., Falkenberg, F.: Isolierung, enzymatische und immunologische Charakterisierung einer Plasmamembranfraktion vom proximalen Tubulus der menschlichen Niere.
Clin. Chim. Acta. 37 (1972) 25 - 32

37 Mondorf, A. W., Carpenter, C. B., Scherberich, J. E.: Speciftic tubular histuria following renal transplantation. Protides of the Biolog. Luids (Brugge), 21th Colloquium, s. 493 - 495, Oxford/New York: Pergamon Press 1973

38 Mondorf, A. W.: Die Bedeutung lokalisationsspezifischer Enzyme im Harn für toxikologische und klinisch-pharmakologische Untersuchungen.
Arzneim.-Forsch. 23 (1973) 1634 - 1637

39 Mondorf, A. W., Carpenter, C. H., Scherberich, J. E.: Immunologischer Nachweis von Membranproteinen des proximalen Tubulus als Parameter für die akute Abstoßungsreaktion nach allogener Nierentransplantation beim Menschen.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973) 690 - 692

40 Mondorf, A. W., Mackenrodt, G., Scherberich, J.E., Lauer, K., Zarifi, N., Schoeppe, W.: Ausscheidungsmuster von Zellmembranprotein aus dem proximalen Tubulus bei Pyelonephritis und toxischer Nierenschädigung.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 80 (1974) 777 - 779

41 Mondorf, A. W., Zegelmann, M., Mackenrodt, G.: Die klinisch-diagnostische Bedeutung lokalisationsspezifischer Enzyme im Harn. Infection 4 (1976) 269 - 271

42 Mondorf, A. W., Breier, J., Hendus, Scherberich, J. E., Mackenrodt, G., Shad, P., Stille, Schoeppe, W.: Effect of aminoglycosides on proximal tubular membranes of the human kidney. Europ. J. Clin. Pharmacol. 13, 133 - 142 (1978)

43 Mondorf, A. W., Zegelmann, M., Klose, J., Scherberich, J. E., Stefanescu, T., Müller,H., Schoeppe, W.: Effect of various cephalosporins on the proximal tubule of the human kidney. Europ. J. Clin. Pharmacol. 13, 357 - 363 (1978)

44 Mondorf, A. W., Hendus, J., Breier, L., Maske, C., Bindzi, Scherberich, J. E., Stefanescu, T.: Tubulo-toxic effects of aminoglycosides and their combination with cephalosporins. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 206 (1978)

45 Mondorf, A. W.: Enzymologie der Niere, Klinische Nephrologie, Band 1 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York: 123 - 129, 1982

46 Mondorf, A. W., Scherberich, J. E., Hess, H., Mitrou, P. S., Schoeppe, W.: Erfahrungen mit der Ausscheidung der Alanin-Aminopeptidase im Harn als frühe-Phase Parameter zum Nachweis der Nephrotoxizität von Pharmaka. Vortrag Halle 1982

47 Mondorf, A. W., Scherberich, J. E., Schoeppe, W.: Besitzen Cephalosporine eine nephrotoxische Potenz. Vortrag in Regensburg 1982

48 Neu, H. C., Fu, K. P., Aswapokee, N., Aswapokee. P., Küng, K.: Comparative activity and beta-lactamase stability of cefoperazon, a piperacillin cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 16, 159 - 157 (1979)

49 Neu, H. C., Fu, K. P.: In vitro Antibacterial Activity and beta-Lactamase Stability of SCE-129, a new Cephalosporin. Antimicrob. Agents and Chemother. 15, 646 - 650 (1979)

50 Opitz, A., Hermann, I., v. Herrath, D., Schaefer, K.: Akute Niereninsuffizienz nach Gentamicin-Cephalosporin-Kombinationstherapie. Med. Welt 22, 434 - 438 (1971)

51 Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie:
Deutsch. Ärzteblatt 78, 501 - 502 (1981)

52 Peters, J. E., Rehfeld, N., Beir, L., Haschen, R. J.:
Immunologische Charakterisierung der Isoenzyme der Alanin-Aminopeptidase.
Clin. Chim. Acta. 19, 277 - 286 (1968)

53 Peters, J. E., Rehfeld, N., Schneider, I., Battke, H., Haschen, R. J.: Abgrenzung von Nieren- und Serumfraktion der Alanin-Aminopeptidase im Urin unter pathologischen Bedingungen.
Clin. Chim. Acta. 24, 314 - 315 (1969)

54 Peters, J. E., Schneider, I., Haschen, R. J.:
Bestimmung der L-Alanyl-Peptihydrolase (Alanin-Aminopeptidase, Aminosäure-aryl-amidase) im menschlichen Harn.
Clin. Chim. Acta. 36, 289 - 301 (1972)

55 Peters, J. E., Mampel, E., Schneider, I., Burchardt, U. Fukala, E., Ahrends, J., Haschen, R. J.: Alanin-Aminopeptidase (L-Alanyl-Peptihydrolase) im Harn bei Nierenerkrankungen.
Clin. Chim. Acta. 37, 213 - 224 (1972)

56 Referate über Cefoperazon
Problem-Infektionen in der Klinik, Interdisziplinärer Workshop 7. Feb. 1981 Rottach-Egern
Münch. Med. Wschr.123 (1981) Suppl. 2

57 Regamey, C., Gordon, R. C., Kirby, W. M.: Comparative Pharmakinetics of Tobramycin and Gentamicin.
Clin. Pharmacol. Ther. Vol. 14, No. 3, 396 (1973)

58 Reiner, N. E., Bloxham, D. D., Thopson, W. L.:
Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuosly in dogs.
Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. A, 85 (1978)

59 Lothar Sachs: Angewandte Statistik, Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Berlin, Heidelberg, New York (Springerverlag)
5. Auflage (1978)

60 Sack, K., Freiesleben, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Nephrotoxizität von Tobramycin, Gentamicin und Sisomicin.
Infection 3 (1975) Suppl. 1, 40 - 49

61 Sack, K., Freiesleben, H., Züllich, B., Beck, H., Schulz, E.: Nebenwirkungen von Aminoglykosiden: Nephrotoxizität.
Infection 4 (1976) Nr. 4

62 Sack, K.: Die Differenzierung der Nierenverträglichkeit verschiedener Cephalosporine im Tierexperiment.
Infection 4 (1976) Suppl. 3

63 Schentag, J. J., Lasekay, G., Cumbo, Th. J., Plaut, M. E., Jusko, W.: Accumulation Pharmacokinetics of Tobramycin.
Antimicrob. Agents Chemother. 13, 649 - 656 (1978)

64 Scherberich, J. E., Falkenberg, F., Mondorf, A.W., Müller, H., Pfleiderer, G.: Biochemical and immunological studies on isolated brush-border membranes of human kidney and their membran surface proteins.
Clin. Chim. Acta. 55, 179 - 197 (1974)

65 Scherberich, J. E., Mondorf, A. W., Falkenberg, F., Pfleiderer, G.: Charakterisierung und Identifizierung krankheitsrelevanter Gewebsantigene der menschlichen Niere.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 767 - 769 (1974)

66 Scherberich, J. E. Mondorf, A. W.: Immunochemical studies on membrane surface proteins of human kidney by Con-A-Affinity chromatography.
Prot. Biol. Fluids 23, 575 (1975)

67 Scherberich, J. E., Mondorf, A. W.: Excretion of kidney brush-border antigens as a quantitative indicator of tubular damage.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 208 - 209 (1978)

68 Scherberich, J. E., Gauhl, C., Mondorf, A. W.: Biochemical, Immunological and ultrastrustural studies on brush-border membranes of human kidney.
Curr. Probl. Clin. Biochem. (Bern) 8, 86 - 95 (1978)

69 Scherberich, J. E., Mondorf, A. W.: Excretion of kidney brush-border antigens as a quantitative indicator of tubular damage.
Curr. Probl. Clin. Biochem. 9, 281 - 298 (1979)

70 Scherberich, J. E.: Habilitationsschrift Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M. 1982

71 Shadomy, S., Utz, C., Wagner, G.: In vitro studies with Sisomicin, Gentamicin and Tobramycin.
Infection 4, Suppl. 4, 305 - 308 (1976)

72 Shadomy, S., Utz, C., Shadomy, H. J.: In vivo studies with Sisomicin, Gentamicin and Tobramycin.
Infection 4, Suppl. 4, 362 - 365 (1976)

73 Shah, P. M., Racky, K., Stille, W.,
Arzneimittel-Forschung 31 (I), S. 482 (1981)

74 Silverblatt, F., Harrison, W. O., Turck, M.:
Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics
in experimental animals.
J. infect. Dis. 128 (1973) 367

75 Simon, C., Stille, W.: Antibiotika Therapie in
Klinik und Praxis.
4. Aufl., F. K. Schattauer, Stgt. New York 1979

76 Simon, C., Stille, W.: Pseudomonas-wirksame Cepha-
losporine. In: Antibiotika-Therapie
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1979,
S. 82

77 Simpson, J.: Nephrotoxicity and acute renal Failure
associated with cephalothin and cephaloridine.
N. Z. med. J. 74 (1971) 312

78 Smith, C. R., James, M. D., Lipsky, J., Oscar, M. D.,
Laskin, L., David, M. D., Helmann, D. B.,
Mellits, E. D., Longstreth, D. J., Lietmann, S. P.:
Double-blind comparison of the nephrotoxicity
and auditory toxicita of Gentamicin and Tobramycin.
N. Engl. J. Med. 302, 1196 (1980)

79 Tune, B. M.: Effect of organic acid transport
inhibitors on renal cortical uptake and proxi-
mal tubular toxicity of cephaloridine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 250 - 256 (1972)

80 Übersicht, Die Position der Cephalosporine in der
Chemotherapie.
Zeitschrift f. Chemotherap. März/April 1982
3. Jahrgang 9 - 11

81 Wachsmuth, E. D.: Nierenverträglichkeit von Cef-
soludin: Kommentar zu der tierexperimentellen
Studie von G. Burmann et al.
Infection 9 Nr. 5 (1981)

82 Wachsmuth, E. D., Thomann, P.: Testing for renal
tolerability of cefsoludin in rats and rabbits.
J. Appl. Toxicol. 1 no. 4 XXII (1981)

83 Wellwood, J. M., Lovell, D., Thompson, A. E.,
Tighe, J. R.: Renal damage caused by gentamicin
Br. med. Journal 2 (1974) 613

84 Whelton, A.: Renal Tubular Transport and Intrarenal
Aminoglycoside Distribution. The Aminoglyco-
sides. Ed. by A. Whelton, H.C. Neu,
Marcel Dekker, Inc. New York, Basel 2,
191 - 222, 1982

85 Whelton, A., Walker, G.: Intrarenal antibiotic distribution in health and disease. Kidney Internat. 6 (1974) 131 - 137

86 Wilhelm, J., Sack, K.: Tierexperimentelle Studie zur Frage der Nephrotoxizität von Cephalothin und Cephalothin-Aminoglycosid-Kombination. Infection 3 (1975) 89 - 95

87 Wise, R., Gillett, A. P., Andrews, J. M.: A study of the in vitro activity of cefoperazone: A Comparison with other beta-lactam antibiotics. Clin. Therap. 3, 149 - 155 (1980)

L e b e n s l a u f

27.03.1957	geboren in Mainz als Sohn von Dr. med. Heinrich Taufertshöfer und dessen Ehefrau Dr. med. Eleonore, geb. Diehl
März 1963	Eintritt in die Hauptschule Nauheim
Nov. 1966	Wechsel in das Prälat-Diehl Gymnasium Groß-Gerau
Mai 1975	Abitur
Sept. 1976	Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät Mons, Belgien
April 1977	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main
März 1979	Ärztliche Vorprüfung
März 1980	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1982	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1982	Beginn des Praktischen Jahres an der Universitätsklinik Frankfurt/Main (Wahlfach Neurologie)
April 1983	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Kurt Taufertshöfer

Frankfurt/Main, den 3. 6. 1983

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Die Veränderung der Alaninaminopeptidase-Ausscheidung im Harn als Leitenzym des proximalen Tubulus der Niere unter Einwirkung der pseudomonas-spezifischen Antibiotika Cefoperazon, Cefsoludin sowie der Kombination Cefoperazon mit Tobramycin

im Zentrum für Innere Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Professor Dr. med. A. W. Mondorf mit Unterstützung durch Frau H. Müller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich Humanmedizin ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 26.4.88

KOCZY-DRUCK, Oppenheimer Landstr. 29, 6 Ffm. 70, Tel. 62 21 91